ЗНАНИЕ

Подписная научно-популярная серия

«Знак вопроса»

12'90

Д.А. Складнев

ЧТО МОЖЕТ БИОТЕХНОЛОГИЯ?

SHOUT
SHARE
IT

Annotation

Что такое биотехнология и как она связана с проблемами лечения СПИДа, предупреждением развития раковых опухолей, созданием неуязвимых для вредителей полезных растений? В редакцию «Знака вопроса» приходит множество писем с просьбами ответить на эти и многие другие вопросы, связанные с бурно развивающейся особенно в последнее время новой научной дисциплиной — биотехнологией.

http://znak.traumlibrary.net

- Знак вопроса 1990 № 12
  - К читателю
  - Что может биотехнология?
    - Вступление
    - Когда началась биотехнология
    - Ее величество ДНК
    - В чем сходство между шифровкой и ДНК
    - Мораторий Берга
    - «Для разгрома фашизма и освобождения Франции он сделал больше целых дивизий»
    - Проект «ГЮГО»
- notes
  - 1

Знак вопроса 1990 № 12
Дмитрий Анатольевич Складнев
Что может биотехнология?

К читателю

Что такое биотехнология и как она связана с проблемами лечения СПИДа, предупреждением развития раковых опухолей, созданием неуязвимых для вредителей полезных растений? В редакцию «Знака вопроса» приходит множество писем с просьбами ответить на эти и многие другие вопросы, связанные с бурно развивающейся особенно в последнее время новой научной дисциплиной — биотехнологией.

Ученые, медики возлагают на нее очень большие надежды, связанные более всего с решением перечисленных выше острейших проблем, стоящих перед человечеством. Сегодня все более оказывается ясным, что многочисленные недуги, терзающие с незапамятных времени человека, имеют генетическую природу, то есть возникают в результате «поломки» того или иного гена. Задача биотехнологии — найти этот дефектный ген, определить характер «поломки». Разумеется, все это полностью относится также к животным и растениям.

Как было бы здорово, введя в клетку соответствующий ген, создать «неболеющих» домашних животных и сорта не поддающейся вредителям пшеницы, ржи, овса или же выращивать хлопок с заданными свойствами волокна, и к тому же не истощающий почву.

В предлагаемой вашему вниманию брошюре автор — профессиональный биотехнолог — делает попытку на простых и доходчивых примерах объяснить суть проблем, с которыми имеет дело его наука, познакомить с ее историей, достижениями, перспективами. Расшифровка генов, получение полезного и нужного белка, создание лекарств и вакцин, которые помогут бороться с различными недугами, разработка новых исследовательских инструментов, без которых просто немыслимы операции на молекулярном уровне — все это биотехнология.

Задача просто рассказать сложном чрезвычайно трудна, поэтому и автор и редакция вполне отдают себе отчет в том, что наверное не все удалось в этой работе, но, тем не менее, мы надеемся, что пытливому и заинтересованному читателю она окажется полезной.

СКЛАДНЕВ Дмитрий Анатольевич — кандидат биологических наук, окончил биологический факультет МГУ, работает во Всесоюзном НИИ генетики промышленных микроорганизмов. В настоящее время занимается вопросами биотехнологии, в частности использования микробиологических культур для

получения промышленно полезных продуктов и полуфабрикатов. Активно публикуется в научной периодической печати.

Что может биотехнология?

Вступление

Каждый день мы просыпаемся и радуемся солнцу и свету, началу нового дня, который сулит нам новые открытия и впечатления. Выглянув в окно или выйдя во двор, мы видим зеленую листву деревьев, траву и даже не догадываемся, что вот точка в пространстве, где начинается биотехнологическое таинство, дающее нам мясо и творог, молоко и хлеб. Именно в зеленом листе начинается тот загадочный процесс фотосинтеза, благодаря которому существует все живое на Земле вот уже как минимум три миллиарда лет.

В листе солнечный луч, его энергия преобразуется в энергию химических связей органики, то есть глюкозы, белков и жиров. Растения, их биотехнология — это и подсолнечное масло, и хлеб, и сахар на нашем столе. А потом растения поедают животные, которые дают нам мясо и яйца, молоко и масло сливочное, сыр и творог.

И мы, поедая все это, запускаем в своем организме сложнейшие биотехнологические «конвейеры», на которых белки «разберутся» до аминокислот, жиры — до составляющих их глицерина и жирных кислот, крахмал распадется на глюкозу, а нуклеиновые кислоты до нуклеотидов. Затем все эти «кирпичики» соберутся по «программам», задаваемым нашими генами, в наши белки, жиры и углеводы, а также нуклеиновые кислоты, чтобы составилась неповторимая генетическая комбинация, которой нет и никогда не будет в мире.

Как доказать, что мы с генетической точки зрения уникальны? А очень просто: если бы этой уникальности не было, то не было бы и трансплантационного иммунитета, то есть реакции отторжения пересаженных органов и тканей. Только однояйцевые близнецы, являющиеся зеркальным отображением друг друга, не имеют барьера несовместимости. Все у них одинаково — и гены, и белки, поэтому пересаженные у них органы и ткани приживаются без иммунодепрессантов, то есть веществ, которые подавляют иммунную реакцию отторжения. Можно сказать, что и биотехнология, молекулярная «машинерия» у них одинакова.

Но рождение однояйцевых близнецов — чрезвычайно редкое событие. А как бы было хорошо наладить такое «производство» органов и тканей, которые можно было бы менять в любой момент. При тяжелых заболеваниях не надо было бы искусственного сердца и сложного устройства — диализатора для очистки крови, с чем прекрасно справляются здоровые почки.

Просто пошел в больницу и заменил орган, вышедший из строя. Захотел сменить кожу — не нравятся тебе морщины или родимое пятно, — пожалуйста. Когда-нибудь так и будет! Представим себе «Институт биотехнологии органов и тканей», в котором в термостатах будут выращиваться сердца и легкие, печень и почки. Да, славное будет времечко, но пока до него ещё далеко.

Последуем совету мудрого Соломона, и попытаемся понять суть биотехнологии через посредство составляющих это слово частей «биос» и «техне».

Не составляет труда распознать их греческое происхождение. С первой частью, означающей «жизнь», мы встречаемся в таких словах, как «биология» — изучение жизни «биоценоз» — живое сообщество. А о биополе и говорить не приходится.

Греческое «биос» восходит к древнейшему индоевропейскому корню «бэй». В разные времена его начальный звук произносился нашими пращурами по-разному, поэтому этот корень в греческом дал еще слово «зоэ», которое означает жизнь и животное. Отсюда имена Зоя и Зевс, то есть бог, властелин всего сущего, живого на Земле. Вспомните зоологию и названия геологических эр: палеозой, мезозой, кайнозой и т. д.

Один из широко распространенных витаминов назвали «биотин».

Есть организмы аэробы, живущие за счет кислорода воздуха, и анаэробы, для которых воздух с его кислородом смерти подобен, например те же дрожжи или молочнокислые палочки. Амфибии — это «двоякоживущие», или земноводные, обитающие в двух средах: на земле и в воде. Когда организмы живут бок о бок, помогая друг другу, то говорят о симбиозе. На зиму в холодное время года некоторые животные впадают в спячку, называемую анабиозом.

Многие также знают об особых разрастаниях на корнях растений, в которых размножаются симбиотирующие микроорганизмы и, фиксируя атмосферный азот, «подкармливают» растение-хозяин, дающее им приют в своих корнях. Корень на греческом — «ризос», поэтому микроорганизмы, живущие в корневых разрастаниях, получили название «ризобиум».

Ну и последнее: микроб, то есть микроскопическое живое существо, благодаря которому и стала возможна современная биотехнология.

Вторая часть слова «биотехнология» — «техне» — восходит к «текс» — вить, прясть, делать что-то руками. Отсюда слово текстиль, текст, контекст, тектоника, архитектура, технология.

Теперь мы можем перевести слово «биотехнология» —

производство с помощью живых существ, или технология живого.

Когда началась биотехнология

Мы не знаем, когда человек начал сам возделывать растения и приручать животных, но, вероятнее всего, это случилось не ранее десяти-двенадцати тысяч лет назад, когда закончилось последнее оледенение.

Современные методы анализа пыльцы растений говорят нам, что уже девять с половиной тысяч лет назад на территории современной Франции люди выращивали чечевицу. Несколько раньше началось земледелие на Ближнем Востоке, который очень многие ученые считают колыбелью цивилизации.

Родившись в долинах полноводных рек, главным образом между реками Тигром и Евфратом, земледелие дало человеку один из первых продуктов биотехнологии — зерно. Мы называем эту область Междуречьем, а по гречески Месопотамия (от слова «потам» — река, для сравнения можно привести название «речной лошади» гиппопотама). В Месопотамии в разное время существовали государства Шумер, Аккад, Ассирия. Именно древние шумеры изобрели клинопись на глиняных табличках, которые через много тысяч лет находят при раскопках археологи. У древних шумеров даже клинописи поначалу не было. Им, подобно египтянам, приходилось все рисовать. Расшифровать такую письменность в большинстве случаев пока не удается, но кое-что ученым узнать удалось.

Они, в частности, узнали, что в шумерских городах были школы, в которых детей учили решать задачи. С одной из таких

задач и ее решением ученые столкнулись совсем недавно. На табличке был дан ход решения школьных упражнений по определению количества работников, необходимых для осуществления определенной работы, а также того провианта, который необходим для этих работников. Среди провианта числились меры зерна и кувшины ячменного пива. Нас это пиво интересует в первую очередь, поскольку это одно из древнейших свидетельств использования людьми биотехнологических процессов. Ведь пиво невозможно приготовить без применения микроорганизмов, переводящих сахар в спирт. Но на той табличке ничего не говорилось о выпекании хлебов. Хлеб они, как и библейские герои, по всей видимости ели пресный.

В Библии говорится даже об особом празднике «опресноков», то есть пресных лепешек, выпекавшихся на разогретых в кострах камнях.

В то же время в Библий много говорится о пастушеских заботах ее героев. Древние пастухи были наблюдательны и прекрасно знали основы науки о наследственности, которую ученые потом назовут «генетикой» — от слова «ген» или «колено», «поколение», «род». Известнейший древнегреческий философ Платон, ученик Сократа и учитель Аристотеля, писал даже об «евгенике», то есть улучшении рода человеческого.

Но вернемся к библейским пастухам. Есть в Библии одна история о пастухе Якове, который влюбился в Рахиль — дочь богатого скотовладельца. Да так влюбился, что готов был за нее отработать со стадами папаши семь лет. Но не сдержал своих слов коварный богач и заставил юношу отработать еще семь лет. И вот тут-то Яков отомстил негоднику: он так повел скрещивание скота, что в стаде богача быстро стали накапливаться животные с неблагоприятными наследственными признаками.

Где же мог научиться неграмотный пастух такому изощренному генетическому «коварству»? Похоже, что в Междуречье, где его народ долгое время находился в плену в Вавилоне. Археологи при раскопках нашли глиняную табличку, свидетельствующую о том, что в Междуречье уже шесть тысяч лет назад занимались разведением лошадей. А ассирийские жрецы, как это мы можем видеть на барельефе, занимались опылением финиковых пальм под распростертыми крылами их Бога Солнца.

Не так давно весь археологический мир заговорил об открытии величественной цивилизации в долине реки Инда. Еще древние шумеры вели активную торговлю с городами индостанского полуострова. По обе стороны Аравийского моря ученые находят одинаковые стеатитовые (стеатит — ледяной камень) печати с многочисленными изображениями быков, что

свидетельствует об их разведении. С Индостана в Шумерское государство поставляли специи и шерсть, лен и растительное масло. Клинописи Шумера сообщила о многочисленных кожах, привозившихся из-за моря, а в самой долине Инда археологи раскопали глиняные. змеевики, с помощью которых древние жители перегоняли спирт продукт жизнедеятельности дрожжей.

Еще дальше на востоке, в Древнем Китае, уже три тысячи лет назад в эпоху Западной империи Чжоу жители провинции Шанси умели готовить рисовое вино. В древней «Книге песен» говорится, что «финики будем собирать в августе, а урожай риса в октябре, чтобы успеть к весне приготовить хмельной напиток и на веселом празднике пожелать друг другу здоровья».

Можно в скобках заметить, что само рисовое поле представляет собой прекрасно сбалансированную биотехнологическую систему симбиотирующих организмов. Рисовому кустику помогают расти и развиваться небольшой водяной папоротник, а сине-зеленые водоросли, которые способны усваивать азот непосредственно из воздуха, помогают накопить в рисовом зерне ценный белок.

Издревле в Китае культивировался шелк. Все знают, что шелк — это нить, получаемая при разматывании кокона, в котором прячется гусеница тутового шелкопряда. Кокон она делает из паутины, обматываясь ею со всех сторон. Меньше известно, что паутина представляет собой практически чистый белок, причем нить его прочнее стали! Еще Аристотель писал об этом удивительном продукте биотехнологии загадочного Востока. По Великому шелковому пути ткани из него доставлялись в Египет, где очень высоко ценились на рынках Мемфиса и Александрии.

Древние Греция и Рим унаследовали всё эти знания, что отразилось в языке, а потом закрепилось и в современной научной терминологии. Сегодня химики и биохимики не задумываясь пользуются греческим словом «энзим» и латинским «фермент» для обозначения особых «рабочих» белков в клетках, которые и осуществляют все реакции в живом мире. В основе греческого слова лежит корень «зим» — поднимать.

Читатель уже догадался, что речь идет о поднявшемся дрожжевом тесте. Дрожжевое тесто, как хорошо всем известно, делается с помощью закваски — недаром его еще называют «квашня». В Древнем Риме, конечно же, не знали, что закваска представляет собой дрожжи (кстати, от слова «дрожать» — ведь поднявшееся тесто «дрожит»), поэтому говорили «ферментум» — брожение, кипение, взрыв, резкое увеличение в объеме.

Лингвисты знают, что латинское «ферментум» восходит к древнему «бреу», от которого произошло наше слово «брожение»

и немецкое «брот» — хлеб, входящее составной частью в слово «бутерброд», то есть дословно «масло-хлеб». Сюда же можно добавить название морского ветра «бриз» и напитка «бренди».

В Александрии прекрасно знали процесс перегонки. Александр Афродизий писал, как матросы кипятили морскую воду, собирая пресные пары с помощью губок. Плиний описал другой метод конденсации летучих паров: холодный бараний мех с родниковой водой подвешивали над костром с кипящей смолой, собирая тем самым пары скипидара.

В Ветхом завете в Книге творения описывается опьянение Ноя после спасения его на знаменитом Ноевом ковчеге, на котором он пустился в плавание по бурным водам Всемирного потопа. В Древней Греции вино запрещалось пить неразбавленным. Само это слово «вино» пришло в наш язык через латынь, которая заимствовала его из греческого, где оно называлось «ойнос». Древнеримский поэт Гораций писал о знаменитом фалернском вине, которое прославилось в 42 г. до н. э. в правление консула Минатиуса Планкуса, когда случился небывалый урожай винограда. По римскому уголовному праву муж оправдывался судом, если он убивал жену, подобравшую ключи к винному погребу.

В конце XVII в. появились первые бутылки, столь живо обыгранные великим Дюма в его романе «Три мушкетера». Горлышки бутылок стали заливать сургучом, что позволяло дольше выдерживать вино. Это было сделано доном Пьером Периньо в Шампани, лежащей к востоку от Парижа. Его по праву считают «отцом шампанского».

В 1775 г. было сделано интересное открытие:, если виноградную гроздь оставить на лозе до заморозков, то это приводит к увеличению сахаристости благодаря гидролизу углеводов (гидролиз означает «лизис» — расщепление с помощью «гидры», то есть воды). К углеводам относятся сахаросодержащие вещества, такие, как крахмал, гликоген, целлюлоза.

Так Франция стала ведущей мировой державой винной биотехнологии, переняв эстафету от Египта, в котором мумии клали на виноградные грозди в саркофагах, и Греции, которой Теофраст, ученик Аристотеля, описывал способы выращивания виноградной лозы, а Александр Македонский взял лозу с собой в индийский поход.

И вот ближе к середине прошлого века французское вино «заболело», закисая чуть ли не на первый год после изготовления; Французские виноделы обратились к Пастеру, который до того уже успел прославиться как химик.

Почему же виноделы обратились к химику? Ведь вино — это

продукт живой природы. Да, это так, но в то время господствовало мнение известного немецкого химика ЮЛибиха, который считал, что брожение вина представляет собой чисто химический процесс.

Пастер великолепно справился с поставленной перед ним виноделами Франции задачей. По ходу ее решения он сделал еще одно величайшее открытие: брожение обусловлено жизнедеятельностью живых микроскопических существ, или микробов. Размножаясь неуправляемо, микробы уксуснокислого брожения «выедают» накопившийся в вине спирт и окисляют его в уксусную кислоту.

Пастер нашел простой способ, приостанавливающий нежелательное размножение микроорганизмов: необходимо то, что вы желаете защитить от биологической опасности, прогреть два-три раза до температуры 60–70 ˚С. Этот способ получил название «пастеризация». Вы, наверное, обращаете внимание на надпись, имеющуюся на молочном пакете: «молоко пастеризованное». Помните, что это в честь величайшего французского химика и микробиолога Луи Пастера!

Пастер потом полностью переключился на микробиологию, основателем. которой его по праву считают. В Париже он основал знаменитый Пастеровский институт, куда собрал лучшие силы тогдашней научной Европы. У него работали Ру и Кох, он пригласил к себе нашего выдающегося исследователя И. И. Мечникова, который открыл клетку макрофаг, защищавшую нас от болезнетворных микробов и вирусов. Пастеру так и не удалось выделить возбудителя бешенства (бешенство вызывает вирус, а его тогда еще не умели культивировать), но он, тем не менее, создал прививку против этого страшного заболевания. 4 июля 1885 г. Пастер — не врач — иммунизировал с помощью своей прививки маленького Жозефа Мейстера, которого искусала бешеная собака.

Иммунизация прошла успешно, и Мейстер намного пережил Пастера, который умер в 1895 г. Мейстер покончил с собой только 14 июня 1940 г., когда в Париж вошли гитлеровские войска. После себя Пастер оставил директором института И. И. Мечникова, который занимал этот пост до самой своей смерти в 1916 г.

Ее величество ДНК

Многие, кто интересуется наукой, а также историей, как нашей общей, так и историей отечественной несчастной биологии, читали, наверное, «Зубр» Д. Гранина. И помнят как Н. В. Тимофеев-Ресовский не очень-то любезно отзывался о «ДНКаке». Это тем более удивительно, что сам он стоял, можно сказать, у колыбели рождения этого одного из величайших открытий XX в. Но расскажем все по порядку.

Началось все еще в прошлом веке, когда никому не известный швейцарский врач Ф. Мишер опубликовал в 1871 г. в берлинском «Журнале медицинской химии» свою знаменитую статью о выделении нуклеина из белых клеток крови больных. Слово это образовано от латинского «нукс» — ядро ореха, а окончание «-ин» подразумевало, что он содержит азот, то есть относился к азотистым веществам, подобно белкам.

В 1879 г. на нуклеин Мишера обратил внимание крупный немецкий химик К. Альбрехт Коссел, которого было бы вернее назвать биохимиком. Коссел выяснил причину подагры («боли в ногах» в дословном переводе), которая возникает в результате отложения в суставах нуклеина. Он открыл в нуклеине вещество желтого цвета, производное мочевой кислоты. Оказалось, что это гуанин, впервые выделенный в 1858 г. А. Штрекером из перуанского гуано — помета птиц, ценного азотного удобрения.

Коссел также выделил из клеток тимусной железы тимин и аденин. Названия эти образованы от греческих слов, поэтому

имеет смысл пояснить их. Железу греки называли «аден», что означало «плотный», «твердый» (обычно речь идет о лимфатических железках, которые при воспалении вспухают и твердеют; многим, наверное, приходилось слышать об операции удаления аденоидов, то есть ненормально разросшихся железок в носоглотке).

Обычно нуклеин выделяли из тимусной железы бычков. Тимус, или зобная железа, представляет собой огромное скопление лимфоцитов. Поэтому тимус называют еще главной железой иммунной системы, поскольку лимфоциты защищают нас от инфекционных болезней. Тимус называют еще и вилочковой железой, потому что он очень похож по форме на «вилочку» соцветия тимьяна, или чабреца. Так тимин получил свое название.

Потом из клеток тимусной железы выделили четвертое соединение. Поскольку по-гречески клетка «цитос», то оно получило название «цитозин». Так завершилось выделение четырех азотсодержащих веществ, входящих в состав нуклеина. В 1910 г. Косселу за его открытия вручили Нобелевскую премию по медицине.

Коссел считал, что нуклеин построен из четырех выделенных им веществ — тетрады: аденина (А), гуанина (Г), цитозина (Ц) и тимина (Т). Кроме многих упомянутых выше открытий у Коссела было еще одно, не менее важное. В Берне он «открыл» русского химика, тоже занимавшегося нуклеином. Левен установил, что нуклеин, кроме тетрады А, Г, Ц и Т, содержит вдобавок к фосфорной кислоте еще и сахар дезоксирибозу, то есть «рибозу без кислорода».

Рибозу поначалу получил синтетическим путем немецкий химик Э. Фишер, удостоенный за изучение Сахаров Нобелевской премии по химии в 1902 г. Когда Фишер исследовал строение рибозы, он увидел, что она очень похожа на сахар арабинозу, выделенный из гуммиарабика («арабской смолки», добываемой из эфироносов Арабского Востока). «Переделав» несколько название арабинозы, Фишер получил рибозу.

Рибоза представляет собой 5-членный сахар, в состав молекулы которого входит пять атомов углерода. В 1909 г. Ф. Левену удалось выделить рибозу при изучении нуклеина. На выделение дезоксирибозы у него ушло еще двадцать лет! Так он впервые установил строение мономеров, из сочетания которых построен нуклеин, или, как уже тогда стали говорить, нуклеиновые кислоты. На первом месте в нуклеотиде стоит азотистое основание А,Г,Ц,Т, за ним следует сахар дезоксирибоза, и все это замыкается фосфорной кислотой, которая и придает

нуклеину кислотные свойства.

Левен придерживался тетрадной точки зрения Коссела на строение нуклеиновой кислоты. Он считал, что четверки нуклеотидов монотонно повторяются по ходу нуклеиновой кислоты, и это ни о чем не говорит. К сожалению, такой взгляд значительно затормозил весь ход последующих событий. Авторитет Коссела и Левена оказал в данном случае плохую услугу развитию науки.

С ними обоими был категорически не согласен Роберт Фельген (он родился в 1884 г. в семье рабочего-текстильщика и сызмальства был приобщен, таким образом, к миру красок). В 1905 г. Фельген окончил медицинский факультет университета в г. Фрайбурге (там в свое время учился наш Ломоносов), после чего работал в госпитале приморского Киля, где написал диссертацию, посвященную лечению подагры, развивающейся, как уже говорилось, в результате отложения нуклеина в, суставах ног. Затем он перебирается в Физиологический институт, в Берлине, где работает в отделе, руководимом известным химиком Г. Штойделем.

Здесь Фельген улучшает метод шефа по выделению тимусной нуклеиновой кислоты, в которой больше не остается следов белка. После этого он сделал самое большое свое открытие: в 1914 г. он научился красить тимусную нуклеиновую кислоту с помощью особого красителя. При этом ядерная нуклеиновая кислота окрашивалась в интенсивно розовый цвет. Дрожжевая, или цитоплазмическая, нуклеиновая кислота не окрашивалась методом Фельгена, поэтому он назвал свой метод нуклеарной, или ядерной, реакцией. Такая — избирательность происходила из-за различия химического строения рибозы и дезоксирибозы.

Таким образом, Фельгену удалось выделить действительно только нуклеиновую, или ядерную кислоту, о чем он и доложил участникам Физиологического конгресса в Тюбингенг. Но это его сообщение было встречено со скепсисом. Только А. Коссел поддержал молодого исследователя. В 1937 г. Фельген усовершенствовал свой метод и провел «нуклеарную» реакцию в проростках ржи. Тем самым он опроверг деление нуклеиновых кислот на тимусные и дрожжевые, или животные и растительные. Но опять же никто не обратил внимания на это его открытие. Время нуклеиновых кислот еще не наступило. Хотя вполне могло бы.

Дальнейшие события в этой полувековой драме разворачивались в Германии, Англии и Америке. В 1923 г. увидела свет небольшая работа Ф. Гриффята, микробиолога из Оксфорда. Он описал явление «трансформации» — преображения

пневмококков, вызывающих пневмонию, или воспаление легких (тогда в отсутствие антибиотиков пневмония была смертельно опасным заболеванием). Пневмококки при выращивании в культуре образуют два типа колоний — с «оболочкой» и без оной. Первые оказались смертельными для мышек, а вторые безвредны.

Гриффит установил, что если «оболочечные» микроорганизмы убить путем прогревания, а потом смешать с безвредными, то некоторые ранее безвредные станут опасными. На семь лет раньше такое же явление обнаружил у брюшнотифозной палочки молодой советский исследователь Л. А. Зильбер

Но ведь мы знаем, что нагревание «выключает» белки — попробуйте вылить белок яйца на разогретую сковородку. Он «коагулирует», то есть свернется и станет из прозрачного белым (вспомните также пастеризацию). Ферментативную и генетическую роль коагулированный белок выполнять уже не может.

Простите, скажет читатель, а при чем тут «генетическая» роль? Мы знаем, что белок выполняет роль фермента, ускоряя протекание реакций в миллиарды раз, ко при чем тут ген? В том-то и дело! В то время полагали, что белок выполняет также и функцию носителя наследственной информации. Это всеобщее заблуждение очень сильно тормозило развитие науки о живом, мешало осознать тот вклад, который сделал Фельген, ну и многое другое. Достаточно вспомнить Н. К. Кольцова, учителя Тимофеева-Ресовского, который в 1927 г. постулировал наличие в клетках «гигантских наследственных молекул» и так называемого матричного синтеза, но белкового! Он считал — а вместе с ним и все остальные, — что ген представляет собой гигантскую белковую молекулу, на которой, как на матрице в типографии, «печатается» другая белковая молекула. И никого не волновало, что эта красивая гипотеза не соответствовала постепенно накапливавшимся фактам, противоречившим ей. Если факты не соответствуют нашим домыслам, то тем хуже для фактов.

В 1926 г., как, наверное, помнит читатель «Зубра», Кольцов посылает Тимофеева-Ресовского в Германию, где тот начинает в Берлине заниматься изучением генетики дрозофилы. К тому времени была уже сформулирована хромосомная теория наследственности Т. Г. Моргана. Он был зоологом морских беспозвоночных и поначалу исследовал процессы их размножения. Но постепенно увлекся вопросами наследования тех или иных признаков и поставил себе целью узнать, где покоятся «факторы» наследственности, как назвал их монах из Брно Г. Мендель, изучавший в 60-х годах прошлого века

наследование признаков у гороха.

В 1910 г. Морган переключился на мушку дрозофилу. Ее научное название переводится на русский язык как «любительница винограда», потому что она очень хорошо размножается на винограде и в виноградном сиропе в лаборатории. Уникальной особенностью дрозофилы является то, что у нее всего четыре хромосомы (вернее, четыре пары, но для нас важно именно число 4). Хромосомы представляют особые Х-образные тельца в ядрах клеток, которые могут быть окрашены специальными красителями — от греческих «хромое» — краска и «сома» — тело. Именно в хромосомах содержится нуклеиновая кислота, которая окрашивается в красный цвет при реакции Фельгена.

Сотрудник лаборатория Моргана У. Саттон показал под микроскопом, что поведение хромосом при делении клеток дрозофилы подобно «факторам» Менделя, и это лишний раз убедило Моргана в правильности избранного пути. Так родилась хромосомная теория наследственности, которая гласит, что гены, или наследственные факторы, как упорно продолжал называть их Моргай, локализуются в хромосомах, передаваясь от поколения к поколению с половыми клетками — спермиями и яйцеклетками. В 1933 г. Моргану присудили Нобелевскую премию по медицине — первую, которую получал в этой области американский исследователь. Это потом Нобелевские премии посыпались на американцев как из рога изобилия. За год до триумфа в Стокгольме по предложению Н. И. Вавилова Морган был избран почетным иностранным членом АН СССР.

Хромосомная теория Моргана поставила перед наукой неразрешимую для того времени задачу. Действительно, Морган утверждал, что гены постоянны и неизменны, но биология говорила об обратном. Все в живом мире находится в постоянном изменении. Мы не можем отрицать того факта, что биосфера эволюционирует, то есть изменяется. Достаточно взглянуть на птиц и рептилий, млекопитающих и приматов. Другой вопрос: как, за счет чего происходят эти изменения? Гуго де Фриз, крупный голландский исследователь начала века, открыл мутации (от «мутаре» — изменяюсь) — наследуемые изменения, передающиеся от поколения к поколению.

Но, возражал Морган, посмотрите на менделевские признаки. Они вроде бы «пропадают» у гибридов первого поколения, но потом проявляются вновь — у четверти числа потомков — у внучатого поколения. То же свидетельствовал и открытый Вавиловым закон гомологических (одинаковых) рядов изменчивости, согласно которому признаки у сходных видов

изменяются одинаково, или гомологичным образом гомологичны, например, наша рука и ласт кита, но нельзя говорить о гомологии ласта кита и плавника акулы — это аналогия, сходное приспособление к одинаковой водной среде обитания

О стабильности генов знали и другие. К. А. Тимирязев писал, например: «Я указывал на нос Бурбонов, сохранившийся у герцога Немурского, несмотря на то, что в его жилах течет всего 1/128 крови Генриха IV».

То же потом отметит в своей книге «Что такое жизнь?» известный австрийский физик-теоретик Э. Шредингер, который писал: «У некоторых членов габсбургской династии нижняя губа имела особую форму (габсбургская губа). Наследование этого признака было изучено очень тщательно, и результаты опубликованы Императорской академией в Венте. Признак оказался настоящим менделевским аллелем[1] по отношению к нормальной губе. Присмотревшись к портретам членов семьи, живших в XVI–XIX столетиях, мы можем уверенно заявить, что материальная генная структура, ответственная за эту ненормальную черту, передавалась из поколения в поколение в течение столетий. Более того, число атомов, заключающихся в этой структуре, вероятно, должно быть того же порядка, как и в случаях, проверенных с помощью рентгеновских лучей. Как понять, что ген остался неизменным в течение столетий, несмотря на стремление теплового движения нарушить порядок в структуре?»

Вопрос, как видим, не праздный, если над ним ломают голову нобелевские лауреаты. Проще всего было бы объяснить все действием пресловутого «отбора», но такое упрощенное объяснение не проходит. Да к тому же, если мы скажем: за это ответствен отбор, это все равно ничего не объясняет, поскольку тут же необходимо начинать исследование тех механизмов, которые лежат в основе отбора. То есть мы еще больше осложняем себе жизнь.

Но все же мы знаем, что мутации — пусть и крайне редко, с частотой порядка 10^{-6} — 10^{-8}, то есть один раз на миллион или даже на сто миллионов, — все-таки происходят. Но такое крайне редкое событие очень трудно уловить. Представьте себе, что какое-то событие происходит один раз в сто миллионов минут, тогда нам, чтобы его дождаться, надо запастись терпением на как минимум громадное время — 250 лет.

Но как разобрать хромосомы и гены, да к тому же, чтобы не погиб весь организм? Для этого необходимо выбрать такой тонкий инструмент, который «бил» бы только по одному гену. Но где же взять такой тончайший инструмент который попадал бы

только в один ген?

Такой тончайшей иглой оказался рентгеновский луч. Его можно легко фокусировать, определять интенсивность и дозу, делать более «мягким» и «жестким», в результате чего будет повреждаться меньшее или большее количество генов.

Этим и занялись Тимофеев-Ресовский и К. Циммер в Берлине. Они получили множество самых различных мутаций у дрозофилы, которые было легко определить и подсчитать. Генетика и на молекулярном уровне становилась количественной. Так они благополучно и занимались радиобиологическими исследованиями, не ведая о том, на пороге каких бурных событий они стоят.

Бури и революции в это время гремели совсем в другой области. Под грохот жарких споров и дискуссий рождалась новая физика — квантовая. В 1921 г. Нобелевскую премию по физике получил А. Эйнштейн, провозгласивший, что все относительно не только в нашей жизни, но и во Вселенной. За три года до этого премию в Стокгольме получил М. Планк, который придумал само слово «квант». Через год поехал в шведскую столицу Н. Бор, провозгласивший, что электрон никогда не упадет на ядро. Десятилетие, прошедшее с той поры, прошло под триумфальными знаменами нового революционного мышления в физике.

В начале 30-х годов физика уже почувствовала в себе достаточно сил для вторжения в ранее заповедную область, какой была жизнь. После первой мировой войны успехи органического синтеза позволили человеку соперничать с продуктами естественными. В 1922 г. был получен первый синтетический каучук, по своим свойствам мало отличавшийся от природного. Немецкий ученый Г. Штаудингер написал в том году статью, в которой говорил о «макромолекулярной ассоциации», то есть соединении молекул в большие, или «макро», комплексы, с которыми постоянно приходится сталкиваться в живых клетках. Еще через два года он дает новое определение макромолекул: «Это такие комплексы, в которых огромная молекула идентична первичным частицам-мономерам, другими словами, мы предлагаем термин „макромолекула“ для обозначения молекулы, в которой одиночные атомы связаны вместе нормальными валентными связями».

Штаудингеру никто не поверил. Доказывая свою правоту, он пытался рассмотреть макромолекулы сначала под ультрафиолетовым светом, а затем и в электронный микроскоп. Он тогда еще не знал, что для того, чтобы увидеть молекулы белков и нуклеиновых кислот, которые относятся к макромолекулам, необходимы увеличения, тогда еще

недостижимые. Тем не менее в своей лекции, прочитанной в 1936 г. в Мюнхене, Штаудингер впервые говорит о «макромолекулярной химии» и дает определение гена, звучащее следующим образом: «Каждая генная макромолекула обладает четко определенным структурным планом, который и предопределяет его жизненную функцию».

Сейчас бы под таким определением гена подписался любой молекулярный биолог. В 1943 г. Штаудингер основал журнал «Макромолекулярная химия», а в 1951-м — Институт под тем же названием.

Еще через два года ему за исследования в области макромолекул присудили Нобелевскую премию по химии. Но мы забежали несколько вперед.

В Копенгагене в своем Институте теоретической физики Н. Бор тоже задумывался над проблемой жизни. В 1932 г. он прочитал перед своими учениками, среди которых были такие выдающиеся ученые, как Г. Гамов, Л. Ландау, В. Паули и В. Гейзенберг, лекцию «Свет и жизнь». В этой лекции Бор говорил, что в конечном итоге жизнь, вернее ее изучение, сведется к «элементарным актам» квантовой физики.

Лекцию Н. Бора внимательно слушал молодой 26-летний немец, ученик известных радиохимиков О. Гана и Л. Мейтнера. Его звали Макс Дельбрюк. Поначалу в университете он занимался астрономией, но потом его захватила молодая и бурно развивающаяся квантовая физика, в результате чего он и попал на лекцию Н. Бора. Вернувшись в Берлин, Дельбрюк решил заняться изучением «элементарных актов». Вечерами, приходя с работы, он стал разбираться в том, что такое жизнь. Но быстро запутался в противоречивых теориях и обратился к Н. В. Тимофееву-Ресовскому и К. Циммеру. Собираясь втроем и обсуждая интересующие их проблемы, они попытались ответить на вопрос, каков объем гена, способного мутировать?

Задача была не из простых, особенно если учесть, что никто не знал, что такое ген. Знали только, что ген — это единица наследственности, но кроме этих весьма общих рассуждений дело дальше не шло. Согласно Моргану гены локализуются в хромосоме, но как их увидеть, если и сами хромосомы-то не всегда можно было различить даже в мощнейшие микроскопы.

Ученые рассуждали примерно так: «Известно, что для вызывания мутации необходимо воздействие рентгеновских лучей, которые представляют собой поток квантов электромагнитного излучения довольно большой энергии. Энергию квантов может рассчитать Делюбрюк — на то он у нас и физик-теоретик, увлекающийся к тому же квантовой физикой. А

мы со своей стороны определим дозу облучения, количество и качество мутаций…»

Так в 1935 г. на свет появилась знаменитая «статья тройки», в которой делался удивительный вывод: объем гена, вернее его изменяющейся в ходе мутации части, не превышает куба со стороной грани не больше размера десяти атомов! То есть все мутационные события на молекулярном и квантовом уровне ограничены кубом, в пространстве которого умещается не более 1000 атомов. А то и меньше. Это был эпохальный результат. Ведь к тому времени уже было известно, что молекула белка, из которого, как думали, состоит ген, имеет значительно большие размеры.

Но если ген не из белка, тогда из чего же? На это «статья тройки» ответить не могла. Да исследователи и не ставили перед собой такой цели. К тому же их временный коллектив практически тут же распался.

На «статью тройки» обратил вниманий «селекционер талантов» Уоррен Вивер, директор отдела естественных наук Рокфеллеровского фонда. Он был захвачен той же идеей, что и Бор: приспособить новейшие открытия в области физики и химии, чтобы приступить к решению вечной загадки жизни. Именно Вивер запустил в обиход в 1938 г. термин «молекулярная биология» — наука, которая с той поры посвятила себя изучению молекул жизни.

М. Дельбрюк получил стипендию Рокфеллеровского фонда и уехал в США, где поначалу оказался недалеко от Моргана в Пасадене, штат Калифорния (в этой лаборатории был тогда и Н. И. Вавилов). Там Дельбрюк встретился с Л. Полингом, занимавшимся рентгено-структурным анализом нитей шелка, чтобы понять, как устроена молекула белка. Через некоторое время он откроет свою знаменитую альфа-спираль, образуемую в пространстве молекулой белка, из которого состоит шелк.

В 1940 г. М. Дельбрюк опубликовал в соавторстве с Полингом статью о принципе комплементарности живых молекул. Вся наука бредила тогда этим принципом, открытым Н. Бором (у нас его переводят еще как принцип дополнительности; «комплементом», или «комплиментом», в средние века называли дань, которую вассалы выплачивали своим сюзеренам; в науке утвердилось написание этого слова с корневым «е»). В биологии имеется очень много примеров комплементарности. Комплементарны, например, две ладони, древнекитайские символы «инь» и «янь», гнезда штепселя и штырьки вилки. Менее известно о комплементарности молекул антигена и антитела, что очень важно для иммунитета.

Антигеном называются молекулы или их части, с помощью которых болезнетворные организмы оказывают свое пагубное действие на наши клетки. Само слово «антиген» переводится дословно как «порождающий против (себя)». Поступая в организм, антиген порождает против себя антитела, представляющие специальные белки, синтезируемые особыми лимфоцитами, «сидящими» в лимфатических узлах. Природа так уж устроила, что эти белки-антитела подходят к молекулам антигенов и нейтрализуют их, соединяясь комплементарно. В этом отношении антитела можно сравнить с ножнами, которые комплементарны ножу или мечу и которые делают режущую часть безопасной, «нейтрализуют» лезвие.

Потом Дельбрюк перебрался в Нью-Йорк, а точнее на остров Лонг-Айленд, лежащий в океане неподалеку от Манхэттена. На этом острове есть бухта. Холодного ключа (Колд-Спринг-Харбор), на берегу которой располагалась некогда нью-йоркская биостанция, где одно время работал Морган. Со временем, правда, биостанция «переориентировалась» и стала лабораторией, в которой все больше интересовались вопросами, касающимися микроскопических форм живого.

К. Дельбрюку присоединился молодой итальянский врач-рентгенолог СЛуриа. В тридцатых годах он учился в Римском университете и довольно часто захаживал к своему приятелю, работавшему в лаборатории всемирно известной Энрико Ферми. В декабре 1938 г. Ферми поехал в Стокгольм на торжества, посвященные вручению ему Нобелевской премии, и в Италию Муссолини уже не вернулся. Луриа понял, что ему тоже нечего делать вместе с фашистским диктатором, и перебрался в Париж. Но вскоре Париж пал, и Луриа, который принимал активное участие в антифашистской борьбе, был вынужден уехать в США, где и обратился к Дельбрюку за помощью. Дельбрюка он знал по «статье тройки», которую ему показал в лаборатории Ферми его друг.

Вместе с Дельбрюком Луриа организовали знаменитую «фаговую школу» на Лонг-Айленде в Колд-Спринг-Харборе. Фагами, а вернее бактериофагами, называют вирусы — враги бактерий. Атакуя бактерию, вирус проникает в нее, размножается и убивает клетку, как бы «поедает» ее (название фага образовано от греческого «фагейн» — поедать, пожирать). В 1942 г. Дельбрюк и Т. Андерсон впервые увидели фаги в совершенно новый для того времени электронный микроскоп. Луриа часть работы проводил в Рокфеллеровском институте в Нью-Йорке, где встречался с Левеном. Тот продолжал уверять всех, что нуклеиновая кислота имеет очень монотонную структуру,

нуклеотиды ее повторяют раз за разом А-Г-Т-Ц, А-Г-Т-Ц и т. д. Что может быть интересного в такой монотонно повторяющейся последовательности?

А в это время по другую сторону Атлантического океана в Европе бушевала кровопролитная война. На британских островах появлялось все больше беженцев, пытавшихся спастись от фашистов. Среди них был Э. Шредингер, поэт и физик-теоретик, получивший Нобелевскую премию в 1933 г. Он преподавал в колледже ирландской столицы (г. Дублин). Летом 1943 г. он прочитал курс лекций физикам, который затем вылился в книжку «Что такое жизнь? С точки зрения физика». Название книжки говорит само за себя.

В этой книге он, помимо примера с «габсбургской губой», о которой мы уже говорили выше, рассказал и о статье Тимофеева-Ресовского, Циммера и Дельбрюка. Авторитет Шредингера был настолько велик, что многие физики обратили внимание на эту статью, которую бы иначе они просто не заметили. Среди этих физиков был и Ф. Крик из Кембриджа. Он потом писал, что книжка Шредингера оказала большое влияние на «многих, кто пришел в биологию из физики сразу же после войны».

В Америке книжку прочитал молодой аспирант С. Лурии — самый первый и самый любимый ученик римлянина. Это был талантливый биолог из «глубинки» Америки, который закончил университет штата Индиана в 18 лет, занимался изучением птиц, а потом, услышав лекции Лурии по фагам, круто изменил область интересов и применения своих сил и пришел в «фаговую школу». Звали этого бывшего орнитолога Джеймс Уотсон. Он тоже потом вспоминал, что, прочитав книжку Шредингера, «загорелся мечтой узнать, что такое ген!»

В 1943 г. произошло эпохальное событие — была определена химическая природа гена! «Здесь выделен ген в чистом виде», писал в 1943 г. из Рокфеллеровского института к себе на родину в Австралию М. Барнет, будущий нобелевский лауреат в области медицины за 1960 г. В какой же лаборатории это произошло? А произошло это в лаборатории пневмонии, руководителем которой был Освальд Эйвери. Эйвери занимался пневмококком в 1917 г. В 1928 г. он прочитал статью Ф. Гриффита и тут же поручил своим сотрудникам проверить данные англичанина. Данные были совершенно точные, более того, трансформацию пневмококков можно было осуществлять даже в пробирке, что сразу же облегчило задачу изучения этого молекулярного явления. А в том, что это было молекулярное явление, Эйвери не сомневался. С М. Маккарти и К. Маклеодом они в конце концов доказали, что за трансформацию ответственна «кислота

дезоксирибозного типа», о чем они и написали в статье, вышедшей в свет 4 февраля 1944 г. Этот день можно считать днем рождения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом смысле слова. Стало ясно, что ген — это ДНК!

Однако это величайшее открытие, ставящее многое в биологии с головы на ноги, прошло незамеченным, С. Луриа писал потом, что «мне до сих пор мучительно вспоминать о том, как в статье 1951 г. (то есть через более чем шесть лет (!) после опубликования эпохальной статьи Эйвери, Маккарти и Маклеода) я выдвигал предположение, что генетическим материалом у бактериофагов служит белок. И это за несколько месяцев до того, как А. Херши и М. Чейз сообщили о своих блестящих экспериментах, доказавших, что геном (совокупность генов) фага представляет собой ДНК!» Что же это были за блестящие эксперименты?

К тому времени физики снабдили биологов радиоактивными изотопами — сейчас по новой моде их называют «радионуклиды», то есть элементы с радиоактивными ядрами, здесь физика и в терминологии состыковалась с нуклеиновыми кислотами, — в частности фосфора и серы. Для проведения решающих экспериментов и окончательного выяснения роли ДНК и белка удобно пользоваться изотопами фосфора и серы: в ДНК нет серы, а в белках — фосфора.

Уже упоминалось о том, что М. Дельбрюк и Т. Андерсон впервые увидели фаги на новом, незадолго до того построенном физиками электронном микроскопе, который по сравнению со световым микроскопом дает увеличения в сотни раз большие, — фаги, облепившие бактериальную клетку (Э. Рушка получит премию за свой электронный микроскоп только в 1986 г. — через 55 лет после его создания!) В науке увидеть означает очень многое. Сразу становится ясно, что делать дальше.

И вот Херши и его сотрудница Марта Чейз решили посмотреть, что будет, если с помощью радиоактивных серы и фосфора пометить белки и ДНК фага. Оказалось, что в клетку микроорганизма проникает только ДНК вируса, а вся его белковая оболочка остается снаружи! Потом, правда, выяснилось, что вместе с ДНК в клетку входит и небольшое количество белка, необходимое для размножения ДНК, но для того времени это было несущественно. Главное было то, что этот блестящий эксперимент доказал справедливость вывода Эйвери: генетическим материалом является ДНК, а не белок! Это была революция в биологии.

И ее знаменосцем в Европе стал Дж. Уотсон, которого С. Луриа послал в Кембридж в знаменитую Лабораторию

молекулярной биологии, где сейчас работает почти десяток нобелевских лауреатов. Тогда они, конечно же, лауреатами не были, но все стремились познать тайны жизни. Одни занимались белками, другие — их было значительно меньше — ДНК. «Прибытие Уотсона, — вспоминал потом нобелевский лауреат М. Перутц, — оказало большое влияние не только на Ф. Крика, который во многом думал так же, как и он, но и на всех нас, которые больше интересовались структурой и функцией белков, нежели тем, откуда эти белки возникают».

В отделе М. Уилкинса кристаллы ДНК «рассматривали» под рентгеном, чтобы понять, как она устроена. К тому времени было известно, что она может иметь молекулярный вес до миллиона, то есть это был макромолекулярный природный полимер, мономером которого был нуклеотид, «разобранный» на части Левеном. Э. Чаргафф из Колумбийского университета в Нью-Йорке установил поразительный факт: в ДНК всегда число А равнялось числу Т, а Г — Ц! Было такое впечатление, что А и Т, Г и Ц «ходят парами»! Сам Чаргафф то время описал довольно юмористически:

«После первой встречи в Кембридже я был озадачен при виде двух энтузиастов (имеются в виду Уотсон и Крик), которые пытаются уложить нуклеотиды в спираль (двойной эта спираль стала после того, как я рассказал им о наших результатах), не потрудившись узнать строение соединений, из которых эта спираль должна состоять».

Была еще в лаборатории Розалин Франклин, которая нетерпеливому Уотсону казалась «синим чулком», что он ей и высказывал. На самом же деле она была символом женщины в науке, где доминируют мужчины —. недооцененная, эксплуатируемая, вынужденная постоянно доказывать, что она не глупее коллег. Р. Франклин бросила раскованную академическую жизнь в Париже и перебралась в Кембридж, чтобы исследовать ДНК под рентгеном. Она и Уилкинс взаимно не переносили друг друга, Уилкинс говорил всем, что, по его данным, ДНК представляет собой спираль, а она утверждала обратное.

Тем не менее именно результат, полученный Р. Франклин, сыграл решающую роль в прозрении. Уотсона. В этот момент они с Криком «сражались» с незадолго до того предложенной Л. Полингом трехцепочечной моделью ДНК. И вот из разговора с Уилкинсом Уотсон узнает о другой, не А-, а В-форме ДНК, которую получила на своих рентгенограммах Р. Франклин. Это стало последней каплей: «И вдруг я заметил, что пара аденин-тимин, соединенная водородными связями, имеет точно такую же форму, как и пара гуанинцитозин (то есть они друг другу

комплементарны, добавим от себя)».

«Мы предлагаем вашему вниманию структуру ДНК, имеющую некоторые новые свойства, которые представляют значительный биологический интерес…» Так начиналась статья Уотсона и Крика в номере международного научного журнала «Нейчер» от 27 апреля 1953 г. В этой статье они предлагали модель двухцепочечной спирали ДНК, похожей на винтовую лестницу, ступеньками которой являются комплементарные пары А-Т, Г-Ц. «Перилами» лестницы служат молекулы сахара дезоксирибозы, а соединяются нуклеотиды в цепочку при помощи фосфорной кислоты. Схематически это выглядит следующим образом, где Ф — остаток фосфорной кислоты.

В 1962 г. Уотсон, Крик и Уилкинс за свое открытие были удостоены Нобелевской премии по медицине. Р. Франклин, к сожалению, к этому времени умерла от рака. Если бы этого не произошло, то впервые в истории Нобелевских премий ее надо было бы давать четверым.

«Здесь в Кембридже произошло, быть может, самое выдающееся после книги Дарвина событие в биологии — Уотсон и Крик раскрыли структуру гена!», писал в Копенгаген Нильсу Бору его бывший ученик М. Дельбрюк.

Круг замкнулся. Для этого понадобилось всего двадцать лет интенсивного мозгового штурма, предпринятого физиками. Теперь очередь была за биологами.

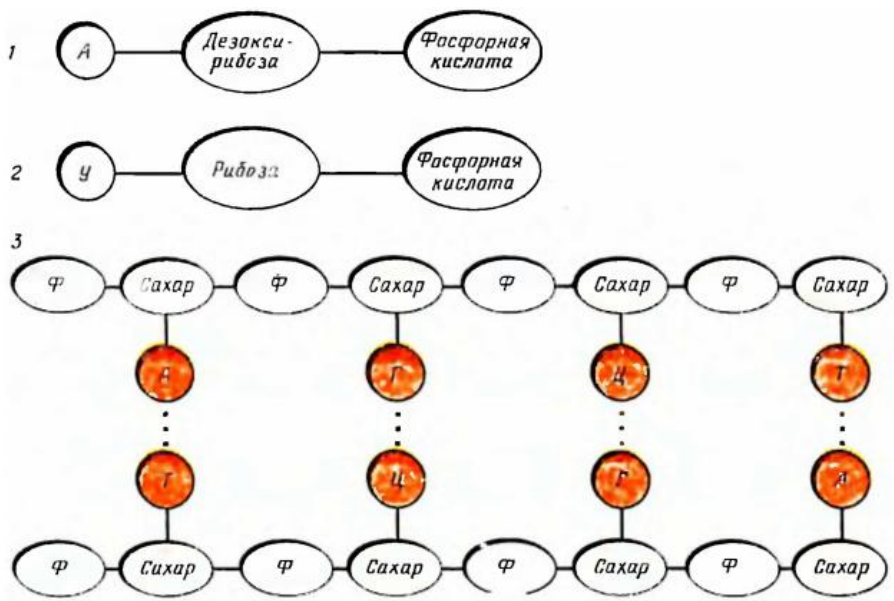

Рис 1. Схема двухцепочной молекулы ДНК

1. Адениновый нуклеотид ДНК

2. Урациловый нуклеотид РНК

3. Сахарофосфатный остов нуклеиной кислоты (ДНК) с присоединенными к нему азотистыми основаниями А, Г, Ц и Т.

В чем сходство между шифровкой и ДНК

Все знают, как начиналась Вторая мировая война. Сначала Гитлер напал на Польшу, потом повернул на Запад, разгромил Францию и вышел к берегам Ла-Манша, где блокировал у Дюнкерка английскую экспедиционную армию, безуспешно пытавшуюся помочь деморализованным французским вооруженным силам. Каким-то чудом англичанам, перед боевыми окопами которых Гитлер остановил свои танки, удалось эвакуировать солдат из-под Дюнкерка. Началась «битва за Британию», бомбардировки Лондона ужасными «Фау». Над Англией нависла реальная угроза вторжения с материка. Простые англичане вступали в отряды самообороны и гражданской гвардии. Время было тревожное и неопределенное. Только решение Гитлера повернуть на нашу страну спасло Британию от вторжения — открытого, с применением миллионных масс современных армий. Тайное вторжение на острова туманного Альбиона не прекращалось.

Абвер, гестапо и другие разведки гитлеровской Германии засылали в страну множество агентов, которых не всегда удавалось найти и обезвредить. Не следует забывать, что среди англичан — не простых, конечно, — были тайные и явные сторонники бесноватого фюрера. Нацистские агенты пересылали свои сообщения с помощью зашифрованных радиограмм. Из Берлина также по радио им передавали приказы и распоряжения, которые они должны были выполнять.

Нет ничего проще, чем перехватить радиосообщение. Поставь антенну и лови сигнал, предназначенный для агента. Или наоборот, если сумеешь запеленговать радиопередатчик шпиона. Но ведь разведывательный центр и агент переговариваются, как говорится, не Открытым текстом, а закодированным. Расшифровать бесконечные группы цифр практически невозможно, тем более что каждый раз после передачи центр и радиошпион меняют шифр, или код.

А какое все это имеет отношение к нашей теме рассказа? На первый взгляд никакого. Но если учесть, что мы есть творения живой природы, а в ней действуют в общем-то единые законы, то выяснится, что шифр — это изобретение человеческого мозга, а мозг представляет собой живой орган, построенный из клеток, жизнь которых управляется командами ДНК. Отсюда можно предположить, что законы, управляющие мозгом, когда он придумывает шифр, сходны с законами, управляющими генетически кодом.

После триумфа Уотсона и Крика и понимания того, что ген — это ДНК, перед учеными во всей своей грандиозности встал вопрос о том, как, с помощью какого шифра, ДНК управляет синтезом белка, то есть соединением аминокислот в строгом порядке. И не дай бог, если этот порядок по каким-то причинам, например в результате мутации, нарушится.

В 1968 г. в университете во время лекции, посвященной всем этим проблемам, Тимофеев-Ресовский своим грассирующим голосом произносил: «Теория Билда и Тэйтума „уан джин — уан энзим“», то есть «один ген — один фермент».

Американцы Дж. Бидл и Э. Тэйтум из Висконсинского университета занимались исследованием обмена веществ у хлебной плесени «нейроспоры», известной своими изящными сумочками, в которых уложены рядком восемь аккуратных спор. При облучении грибка рентгеном в его генах возникают мутации, которые можно выявить по нарушению окраски, изменению количества спор и т. д. В конечном итоге Билл и Тэйтум выяснили, что мутация одного гена ведет к нарушению функции одного белка-фермента, в результате чего могут прекращаться синтез пигмента или происходить другие нарушения обмена. В 1958 г. за это открытие Бидлу и Тэйтуму была присуждена Нобелевская премия.

Можно привести и другие примеры. В Африке довольно часто встречается особое заболевание крови, которое получило название серповидноклеточная анемия (СКА). На это заболевание еще в 1904 г. обратил внимание чикагский врач Дж. Херрик, который писал, что при этом заболевании красные кровяные

клетки эритроциты становятся похожими на серпики луны, откуда и название заболевания. При СКА молекулярный анализ показал, что в одной из цепей гемоглобина одна аминокислота — глютаминовая — меняется на другую — валин.

На валин происходит замена и в одном из клеточных белков, в результате чего он становится раковым и трансформирует клетку, превращая ее в злокачественную. Сейчас молекулярные биологи уже много знают примеров такой замены, в результате чего функция белка искажается до неузнаваемости.

Но в 1953 г. это было все еще неизвестно. А самое главное, было неизвестно, каким образом ген преобразует свою информацию в последовательность белковой цепи, то есть не был известен генетический код. Была, правда, одна чисто теоретическая догадка физика Г. Гамова, о котором мы уже говорили — ученика Бора и друга Л. Ландау, который хорошо знал по Кембриджу начала 30-х годов П. Капицу. Гамов Георгий Антонович окончил Ленинградский университет в 1926 г. и в 1931–1933 гг. работал в Ленинградском физико-техническом институте. В 1934 г. он эмигрировал в США.

Оказавшись в Америке, он занимался теоретической физикой. Однако наслушавшись разговоров о генах, ДНК, узнав, что она содержит — как и карты — всего четыре «масти», он решил разложить пасьянс с целью понять устройство генетического кода. Гамову сразу стало ясно, что код не может быть «двоичным», то есть одну аминокислоту должны кодировать не двойка нуклеотидов-«букв», а тройка. Почему не две, а три?

Это станет ясно, если учесть тот факт, что в состав белков входят 20 аминокислот. Сочетание из 4 по 2 дает всего 16 комбинаций, что недостаточно для кодирования всех аминокислот. Следовательно, заключил Гамов, код должен быть трехбуквенным, то есть каждую аминокислоту должна кодировать тройка «букв» в любых сочетаниях.

Но число сочетаний из 4 по 3 равно 64, а аминокислот всего 20. Зачем же такая избыточность? Такой избыточности, конечно, не нужно, но что делать, если двух букв для всех аминокислот не хватает. Приходится мириться. На том пока и остановились.

Однако проблема кода не давала покоя Дж. Уотсону. На следующий год после своего триумфа он попытался сопоставить форму аминокислот и нуклеотидов ДНК. Из этого ничего не вышло: «кубики» из разных наборов не состыковывались. Через год Ф. Крик, видя неудачу Уотсона, предположил, что между ДНК и белком должен быть, некий «адаптер», приспособление, которое с одной стороны подходит к ДНК, а с другой к аминокислоте. Так впервые возник вопрос об особом классе кислот рибонуклеиновых

— (РНК), которые были открыты в 1957 г. англичанином М. Хоглэндом. Эти РНК получили название «транспортных», или т-РНК.

Переломным в решении проблемы генетического кода явился 1961 г. За год до этого в Кембридж к Ф. Крику и С. Бреннеру приехал в гости на Пасху Ф. Жакоб из парижского института Пастера. Он рассказал об идее его сотрудника Ж. Моно и которую поддержал их шеф А. Львов. Она касалась существования в клетке короткоживущей РНК, переносящей команды от ДНК к рибосомам, клеточкам-тельцам, с помощью которых синтезируется белок. На следующий год эта РНК, получившая название информационной (и-РНК) была открыта в лаборатории М. Дельбрюка в Калифорнийском технологическом институте и одновременно У. Гилбертом в лаборатории Уотсона в Гарварде.

После всех этих открытий выстроилась очень красивая и ясная схема синтеза белка в клетке. ДНК при этом является носителем генетической информации, кодируя правильный порядок аминокислот в белковой цепи. Информация эта к месту синтеза белка передается в виде копии и-РНК, поступающей в рибосому, которая после синтеза белка разрушается (почему и является короткоживущей). К рибосоме также поступают т-РНК с аминокислотами на «хвосте», в результате чего и синтезируется белковая молекула.

Но на этом события 1961 г. не закончились. В мае в Москве на Международном биохимическом конгрессе выступил М. Ниренберг, которому впервые удалось прочитать первые три буквы генетического кода: ААА для аминокислоты фенилаланина! Как это было сделано? А довольно просто. Ниренберг поместил в пробирку синтетическую нуклеиновую кислоту (к тому времени А. Корнберг из Станфордского университета уже успел получить Нобелевскую премию (1959 г.) за синтез нуклеиновых кислот в пробирке), содержащую многократно повторенный один-единственный нуклеотид. И рибосомы начали синтезировать «белок», состоящий из одной аминокислоты («один ген — один фермент»). Принцип расшифровки генетического кода прояснился. Через три года Крик закончил решение этой задачи!

В это же время американский ученый Х. Г. Корана сумел химическим способом синтезировать первый работающий ген, а американец Р. Холи «прочитал» первый ген одной из т-РНК. Все они были удостоены Нобелевской премии по медицине в 1968 году. На следующий год после них премией были награждены М. Дельбрюк, С. Луриа и А. Херши.

Так, можно сказать, закончилась эпопея «статьи тройки».

Жаль только, что на этом празднике науки забыли о К. Циммере и Н. В. Тимофееве-Ресовском, получившим воркутинский лагерь и «шарашку» на Урале.

Но вернемся к проблеме генетического кода и структуры гена и его работы. В 1965 г. Нобелевскую премию по медицине получили Ф. Жакоб, Ж. Моно и А. Львов, которые доказали, что ген большую часть времени «закрыт» для считывания — находится в неактивном состоянии. Они обнаружили в нем регуляторную и структурную части. Первая «включает» и «выключает» ген, а вторая ответственна за кодирование структуры белка.

После расшифровки генетического кода выяснилось, что синтез белка начинается всегда с одной и той же аминокислоты, которая затем «отстригается», являясь как бы сигналом к началу синтеза белка. Кроме того были также обнаружены две тройки нуклеотидов, или «букв», которые не кодировали никаких аминокислот.

Если такие бессмысленные тройки помещали в середину структурной части гена, то синтез белка останавливался. Ту или иную «стоп»-тройку всегда находили в конце структурной части гена.

В своей лекции в Стокгольме Х. Г. Корана сказал в 1968 г.: «Теперь нам нужно научиться встраивать и вырезать гены. И когда — в далеком будущем, — это станет возможно, возникнет соблазн коренным образом изменить всю нашу биологию».

Эти слова очень созвучны словам Крика, который ворвался в конце марта 1953 г. в кембриджский паб: «Мы открыли секрет жизни!». Уотсон был сдержаннее, но все равно «собрался переписать всю Библию, обратившись к истокам жизни на Земле, чтобы узнать, что из этого выйдет».

Биология решила две величайшие загадки жизни. Она узнала, из чего состоят наши гены и как они работают, прочитав язык, на котором говорит вся жизнь. Биология поняла, что код жизни уникален и универсален.

Биология получила в свое распоряжение кольцо царя Соломона, с помощью которого можно теперь говорить с любым живым существом. И Корана наметил путь дальнейшего развития науки о жизни — «научиться встраивать и вырезать гены». Он считал, что это «станет возможно в далеком будущем».

Но похоже, что никто не собирался долго ждать этого будущего. Его решили делать сегодня.

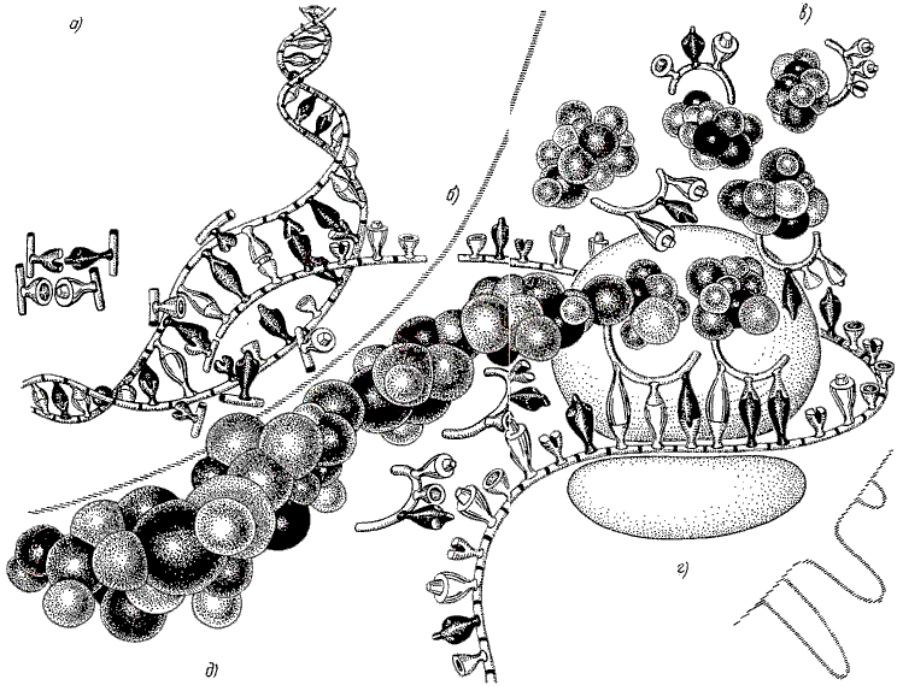

Рис 2. Схема транспорта белка в клетке

а) Двухцепочная спираль ДНК

б) Одноцепочная спираль РНК

в) Транспортные РНК с молекулами аминокислот на «хвосте»

г) Рибосома, на которой происходит синтез белка из аминокислот

д) Синтезированная белковая цепь

Мораторий Берга

Летом 1973 г. Р. Поллак, сотрудник Дж. Уотсона, который к тому времени уже возглавлял лабораторию в Колд-Спринг-Харборе, позвонил Полу Бергу в Станфордский университет, что неподалеку от Сан-Франциско в Калифорнии. Незадолго до этого звонка Поллак узнал, что Берг разрабатывает планы введения генов ракового вируса СВ-40 в кишечную палочку с помощью ее плазмиды. В ходе эксперимента планировалось клонировать раковые гены. Это было необходимо для того, чтобы иметь возможность изучать эти гены с помощью методов молекулярной биологии.

Здесь необходимо сделать остановку, чтобы разъяснить значение некоторых слов, иначе будет непонятен дальнейший рассказ. Итак, раковый вирус СВ-40. Он был выделен у обезьян и хорошо трансформировал их клетки в культуре ткани.

Культурой ткани называется способ выращивания клеток в стеклянных чашках и пробирках. Этот метод был создан французом А. Каррелем, который долгое время работал в Америке. В 1912 г. Каррель был удостоен за свое открытие Нобелевской премии по медицине.

Но метод культуры не мог получить широкого распространения до появления антибиотиков, которые предотвращали развитие болезнетворных микроорганизмов. Как удавалось Каррелю в конце XIX и начале XX в. — когда об антибиотиках никто и не слышал — поддерживать свои культуры,

до сих пор остается загадкой. А ведь некоторые культуры он сохранял по тридцать лет!

Культуры хороши тем, что в них легко размножается вирус, который не живет вне клетки. В институте Солка Р. Дальбекко научился с помощью СВ-40 трансформировать клетки, то есть делать их раковыми, тем самым подтвердив вирусную теорию рака. Как известно, первый раковый вирус был открыт еще в 1908 г. двумя французами — О. Бангом и В. Эллерманом, однако главное открытие в этой области принадлежит американцу П. Раусу, который в 1911 г. писал в своей статье о «фильтрующемся агенте», вызывающем саркому у кур. Со временем этот вирус получил название «вирус саркомы Рауса» (ВСР) и за его открытие Раус в 1966 г. — через 55 лет — был удостоен Нобелевской премии.

Почему это так произошло — тема другого рассказа, сейчас же скажем, что наука о раковых вирусах сделала огромный скачок после войны, когда антибиотики позволили широко распространить по лабораториям метод культуры тканей.

В 50-е годы в дебрях Африки работал английский врач Л. Беркит. Там он столкнулся с интересной формой рака лимфатических узлов у детей. В 1961 г. он, будучи уже в Англии, читал курс лекций в Школе тропической медицины, одну из которых посетил М. Эпштейн. В это время все только и говорили о раковых, или онкогенных, вирусах, поэтому Эпштейн заподозрил наличие вируса и в случае Беркита. Он поехал в Кампалу к Беркиту, где сумел выделить вирус из крови больных, а затем и увидеть его под электронным микроскопом. Сообщение об этом появилось в печати в 1964 г. Так был открыт первый раковый вирус человека. Эпштейну помогала его сотрудница И. Барр, поэтому вирус был назван «вирус Эпштейна-Барр» (ЭБВ).

ЭБВ оказался очень интересным: в Африке он вызывает — если это действительно так — лимфому Беркита, в Юго-Восточной Азии г— опухоль в носоглотке. Поэтому ЭБВ так и считали одним из раковых. Но вот в Филадельфии случайно выяснилось, что у представителей белой расы этот вирус вызывает инфекционный мононуклеоз, похожий по своим симптомам на гепатит, то есть воспаление печени.

И СВ-40 и ЭБВ относятся к так называемым ДНК-содержащим вирусам (бактериофаги тоже). Но многие раковые вирусы, например тот же ВСР, вместо ДНК имеют РНК. Эти РНК-содержащие раковые вирусы представляли собой неразрешимую биологическую загадку: каким образом они могли «встраивать» свои гены в геном клетки-хозяина (геномом, напомним, называется совокупность генов). В то время было известно, что на

ДНК синтезируется и-РНК, а на ней, уже синтезируется белок. Для нормального развития вируса он должен сначала «встроить» свои гены между клеточными, и только после этого размножаться.

Р. Дальбекко доказал, что в трансформированных, или переродившихся злокачественных клетках имеется специфическая вирусная ДНК СВ-40. Выяснилось также, что СВ-40 имеет всего три гена, два из которых отвечают за синтез белков оболочки. Забегая несколько вперед скажем, что третий ген, или Т-ген (от греческого слова «тумор» — опухоль), вызывает перерождение клеток.

В 1969 г. журнал «Нейчер» в номере от 22 ноября сообщил потрясающую весть о выделении первого гена у кишечной палочки. Фотографии этого гена обошли тогда весь мир. Это было сделано в лаборатории Дж. Беквита в Гарварде. Открылась реальная возможность прямого манипулирования генами. Еще менее чем через десять лет это привело к рождению современной биотехнологии!

Но самое главное открытие ждало мир через полгода. Чтобы понять его значение, необходимо вернуться ненадолго в год 1939-й. Тогда в «Докладах Академии наук» появилась статья 33-летнего ученого С. М. Гершензона, которая называлась «Вызывание направленных мутаций у дрозофилы». В статье излагались результаты скармливания личинкам мушек «тимусной» нуклеиновой кислоты (ДНК) теленка, в результате чего получали наследуемые изменения крылышек насекомых. Так за пять лет до Эйвери, Маккарти и Маклеода была доказана возможность чужеродной ДНК влиять на наследственные признаки организма. К сожалению, началась война, и мы утеряли свой приоритет в этой области.

Значительно позже, уже в 1960 г., Гершензон вернулся к этой проблеме, но решил модифицировать опыт. Среди вирусов, поражающих гусениц бабочек, известен так называемый «вирус ядерного полиэдроза» (ВЯП), который под электронным микроскопом похож на «полиэдр», или многогранник.

Так вот, Гершензон заразил гусениц не молекулой ДНК вируса, а его РНК, выделенной из клеток, пораженных ВЯП. И получил прекрасные вирусные частицы, свидетельствовавшие о том, что информация могла считываться не только с ДНК для синтеза РНК, но и наоборот! Это было непостижимо, ведь все знали, что генетическая информация идет только в одном направлении, как же она может идти в обратном!

Но если факты свидетельствуют об обратном, тем-хуже для фактов! Тем не менее похоже, что идея уже витала в воздухе. Несколько позже к ней пришел Г. Темин из Висконсинского

университета (там работал Бидл). Ему тоже никто не верил, но он упорно — десять лет — работал над выделением фермента, работающего в «обратном» направлении. И вот в мае 1970 г. на Международном противораковом конгрессе в Хьюстоне он сообщил о победе! В том же мае на симпозиуме по количественной биологии в Колд-Спринг-Харборе с подобным сообщением выступил Д. Балтимор из Массачусетского технологического института (Бостон). Новый фермент получил название «обратная», или «реверсивная», траискриптаза (РТ), поскольку осуществляет синтез нуклеиновой кислоты как бы в обратном направлении. Советский академик В. А. Энгельгардт предложил называть РТ «ревертазой», что пришлось всем по вкусу. А академик А. А. Баев назвал новый метод синтеза «путь вперед, шагая в обратном направлении».

В 1970 г. журнал «Ныо-Сайентист», издающийся в Лондоне, поместил в номере от 25 июня репортаж «Центральная догма биологии перевернута вверх ногами». Имелось в виду, что Темин и Балтимор повернули вспять привычный ход. мыслей биологов — в очередной раз! Первый раз тз сделали за чуть более пятнадцать лет до этого Уотсон и Крик, и вот опять. Появился даже термин «теминизм», с чем был решительно не согласен Гершензон, написавший в редакцию журнала «Нью-Сайентист»:

«Сэр, я вполне согласен с автором статьи в том, что факт способности РНК быть матрицей для синтеза ДНК очень важен для молекулярной биологии и должен привести к практическим результатам. Однако я хотел бы заметить, что термин „теминизм“ вводит в заблуждение. В действительности же образование ДНК на матрице РНК было открыто в нашей лаборатории в 1960 г., и первые результаты этой работы были опубликованы за несколько лет до появления первой статьи д-ра Темина по этому предмету. С тех пор мы подтвердили в широких опытах это явление. Я прилагаю оттиск одной из наших первых статей и список наших статей по этому вопросу.

Искренне Ваш, профессор Гершензон С.»

Письмо профессора было опубликовано журналом, поскольку никто не мог спорить с нашим приоритетом в данной области. Но хотелось бы сделать и одно небольшое пояснение.

Ажиотаж вокруг результатов Темина и Балтимора, которым всего через пять лет вместе с Р. Дальбекко вручили Нобелевскую премию, возник не только потому, что они открыли, или повторили открытие нового биологического явления, а потому, что они выделили новый фермент, чего в лаборатории Гершензона не было сделано, потому что не было такой совершенной техники анализа. Все преимущество американских

исследователей сегодня перед миром как раз и заключается в этом техническом совершенстве, превосходном лабораторном оборудовании, которое создают и разрабатывают многочисленные первоклассные фирмы. Ведь тому же Темину тоже десять лет никто не верил, пока он не представил на всеобщее обозрение наработанный им фермент. Фермент, который сделал возможным звонок Поллака Бергу.

С помощью РТ стало легко выделять и нарабатывать отдельные гены. Для этого больше не надо было искать определенный участок ДНК, «вырезать» его с помощью специальных ферментов и т. д. Все стало проще и «наоборот». Необходимо было просто стимулировать ген к работе, в результате чего он нарабатывал большие количества и-РНКовых копий, которые относительно легко выделяются из клетки. А потом с помощью РТ можно было сделать копию гена в виде ДНК. Чтобы не путать эту сделанную человеком ДНКовую копию с обычным геном клеточной ДНК, «копийный» ген стали обозначать к ДНК.

Теперь скажем два слова относительно «плазмиды». Плазмиды представляют собой крохотные ДНКовые колечки, которые могут «размыкаться» ферментами, встраивать новый ген и переносить его; от клетки к клетке. Впервые с плазмидами ученые столкнулись, когда у микроорганизмов была выявлена устойчивость (резистентность) к антибиотикам. Оказалось, что бактериальные плазмиды несут гены, кодирующие синтез белка, разрушающего молекулу антибиотика. Плазмиды свободно плавают в цитоплазме кишечной палочки, перенося между клетками этого микроорганизма, живущего у нас в толстом кишечнике, «оперативную» генетическую информацию. Ген при необходимости можно также «включить» в геном вируса, который, заражая клетку, размножится в ней и даст много копий необходимого нам гена. Собрав эти копии, мы можем «прочитать» ген, то есть расшифровать последовательность нуклеотидов.

Этот процесс получения копий назвали «клонированием». Слово «клон» в родстве со старым шотландским «клан». Так жители суровой Шотландии называли двенадцать родов — Макинтоши, Макговерны, Макклинтоки и т. д., которые вели борьбу не на жизнь, а на смерть за свою независимость от англичан.

Сегодня процесс чтения генов пока невозможно представить себе-без их клонирования. Обычно это делается следующим образом: ген «нарезается» специальными ферментами на кусочки по 300–400 нуклеотидов, после чего они встраиваются в геном фагов. Таким образом, создается «фаговая библиотека»,

позволяющая наработать достаточное количество генетического материала. Обычно размножение фагов осуществляется в кишечной палочке — «рабочей лошадке» современной биотехнологии. Последнее время это стало возможно делать и с помощью клеток млекопитающих в культуре, но это гораздо дороже, потому что кишечная палочка весьма неприхотливый организм. Ее потребности не сравнить с «запросами» высокоорганизованных клеток млекопитающих. Но кишечная палочка имеет свой недостаток — с ней бывает трудно получить достаточно полноценный по своим функциям человеческий белок.

И последнее, чтобы можно было дальше продолжать наш рассказ о моратории Берга. Мы уже неоднократно говорили: «разрезать» ДНК, «встроить» ген и т. д. А что все это значит?

В 1959 г. Нобелевскую премию получили С. Очоа и А. Корнберг из Стэнфордского университета. Им удалось впервые выделить особые белки, которые могут «сшивать» или «склеивать» нуклеотиды в полимерные цепочки, синтезируя тем самым макромолекулы ДНК.

Один из таких ферментов был выделен из кишечной палочки и назван ДНК-полимераза. ДНК-полимераза осуществляет синтез ДНК на матрице ДНК. Обратная транскриптаза тоже относится к классу ДНК-полимераз, только синтез при этом осуществляется на матрице РНК. Таким образом ученые получили в свое распоряжение ферменты, сшивающие и полимеризующие ДНК.

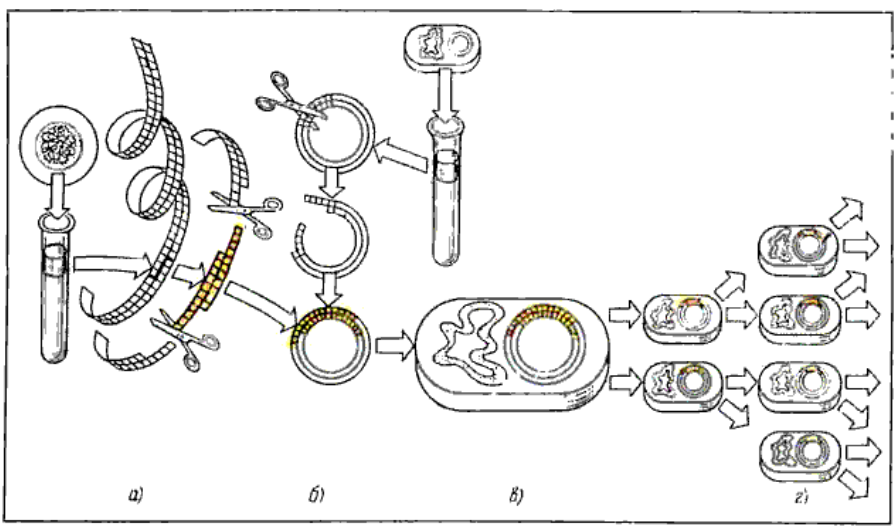

Рис. 3. Схема выделения и клонирования гена в клетках кишечной палочки

а) «Вырезание» гена из двуцепочной ДНК

б) «Разрезание» плазмиды и включение в нее чужеродного гена

в) Введение плазмиды с чужим геном в клетку

г) Клонирование гена в делящихся клетках микроорганизма

Однако что делать, если необходимо двуцепочечную спираль ДНК в клетках «разрезать,»? Или, например, в случае мутации, приводящей к появлению неправильной «буквы» в генетическом тексте, эту букву вырезать и заменить на нормальную? В этом помогают ферменты-«рестриктазы», разрезающие цепь ДНК в строго определенном месте (название рестриктаза происходит от того же древнего корня, что и наш глагол «стричь»). Рестриктазы открыл швейцарец В. Арбер в 1970 г. Его дочь Анна потом рассказывала всем: «Мой папа открыл в клетках ножницы, которыми можно стричь ДНК».

В. Арбер работал в Цюрихе с фагами и нашел у них фермент, с помощью которого эти вирусы разрезают хозяйскую ДНК и вставляют в нее свой геном. Американец Г. Смит из университета им. Дж Хопкинса в Балтиморе получил этот фермент в пробирке, а Д. Натанс стал его систематически применять, все трое получили за новый прорыв Нобелевскую премию в 1978 г.

С помощью рестриктаз и сшивающих ДНК ферментов операции на генах стали обычным делом. Не удивительно поэтому, что в 1973 г. у П. Берга из Станфорда созрела идей эксперимента по переносу ракового гена в кишечную, палочку. Эта идея взволновала Поллака, который и позвонил Бергу, чтобы выразить свои сомнения в необходимости такого опасного эксперимента и его правомочности.

Дело в том, что ген ракового вируса СВ-40 предполагалось перенести с плазмидой в клетки кишечной палочки, которая обитает в кишечнике всех людей. Не заложим ли мы бомбу с часовым механизмом под все человечество, спрашивал Поллак. Где гарантия, что такая «переделанная» бактерия не вырвется из лабораторий и не заразит все человечество, породив вселенскую опасность неудержимой эпидемии рака?

Опасения были весьма оправданны. Тогда никто еще не знал, что такое гены раковых вирусов и какое отношение к генезу раковых опухолей у человека Они имеют. Перенос гена в широко распространенную кишечную палочку действительно мог создать непредсказуемую опасность. Поллак вспоминал потом:

«Я поставил Берга в затруднительное положение, поскольку он честный человек и сразу не нашелся, что ответить. Под воздействием нашего разговора он отказался от задуманного эксперимента. Более, того, вскоре он призвал и других ученых

добровольно отказаться или воздержаться от проведения подобных экспериментов с „рекомбинантными“ ДНК до выяснения всех обстоятельств, связанных с обеспечением безопасности проводимых опытов…» (Рекомбинантными ДНК в то время называли ДНК, составленные из генов разных организмов, как бы скомбинированных, где часть ДНК взята, например, от вируса, а другая — от кишечной палочки.)

В июле 1974 г, группа Берга опубликовала в американском научном журнале «Сайенс» открытое письмо, призывающее биологов не проводить рискованных экспериментов, что может привести, помимо всего прочего, к появлению бактерий с повышенной устойчивостью к антибиотикам.

Письмо подписал и Дж. Уотсон, который тоже решил выступить против работ по «трансплантации генов». Но многие ученые были против подобного самоограничения. Одним из таких исследователей был учитель Уотсона С. Луриа, который писал:

«Как следует поступить? Самым нерациональным было бы выступать за мораторий в науке, чтобы помешать развитию пагубного метода. Но наука — подобно искусству — стала неотъемлемой частью свободы поиска. Подход ученых, произвольно приостанавливающих научные изыскания до тех пор; пока не решится вопрос об их социальных последствиях, может иметь отрицательные последствия для общества. Положительным можно было бы считать принятие учеными такой ответственности, которая убедительно доказала бы обществу, каковы могут быть последствия новейших научных открытий».

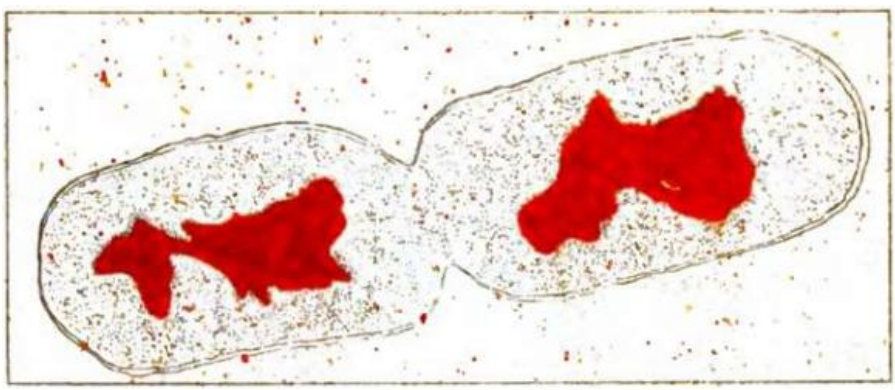

Рис. 4. Клетка кишечной палочки под электронным микроскопом (темная область — клеточная ДНК)

С целью привлечения всеобщего внимания к этой проблеме П. Берг организовал в Асиломаре на берегу Тихого океана неподалеку от Станфорда конференцию. На ней почти

единогласно были приняты предложения оргкомитета, в состав которого входил Берг, призывающие проводить некоторые работы с рекомбинантными ДНК в специально оборудованных лабораториях, чтобы не распространять в окружающую среду биологическую опасность.

В дискуссию вступали и другие ученые, которые, казалось бы, были далеки от молекулярной генетики. Нобелевский лауреат Дж. Уолд, получивший свою награду за исследование механизмов зрения на молекулярном уровне, заявил, что новые опыты с бактериями могут умножить число генетических заболеваний.

Ему ответил М. Мезельсон, декан факультета биохимии Гарвардского университета, который в свое время первым экспериментально подтвердил одно из главных положений модели Уотсона и Крика — то, что ДНК двухцепочечна. В отличие от Уолда, Мезельсон всю свою сознательную научную жизнь занимался именно ДНК, поэтому для него эти рекомбинации, плазмиды, гены и полимеразы были хлебом насущным. Мезельсон заявил, что жизненно важное направление научных исследований, сулящее человечеству большие выгоды и избавление от многих бед, находится под угрозой срыва из-за преувеличенной боязни довольно слабо разбирающихся в этом людей.

В конечном итоге против этих страхов выступил и Дж. Уотсон, который заявил, что «слухи о преждевременной смерти и были несколько преувеличены», поэтому стоит оправиться от необоснованных опасений и продолжать спокойно работать. К тому же, как показала жизнь, остановить развитие науки действительно не дано никому. Пока Ш. Берг в Станфорде судил да рядил как быть, в другой лаборатории этого университета С. Коэн и его сотрудница А. Чанг осуществили-таки «конструирование в пробирке биологически функциональных молекул ДНК, которые комбинировали генетическую информацию из двух разных источников», как было потом сказано в американском журнале «Раковые исследования», и которые сейчас без подобного «комбинирования» и представить себе невозможно.

Они с помощью рестриктазы «разрезали» две плазмиды кишечной палочки, после чего внесли в нее гены от неродственного микроорганизма стафилококка, вызывающего нагноение, и. головастика африканской шпорцевой лягушки «ксенопус»! Примерно то же самое сделали Г. Бойер и Р. Хеллинг из Калифорнийского университета в Сан-Франциско. Еще через три года Г. Вармус и М. Бишоп из Массачусетсского технологического института сумели «разрезать» геном вируса

саркомы Рауса и выделить второй раковый ген СРК (затем последовала очередь ракового, или онкогена, из клеток карциномы человека). Онкология окончательно встала на молекулярные рельсы.

В 1973 г. советский исследователь А. Д. Альтщтейн высказал идею о том, что онкогены имеют. клеточное происхождение, а вирусы только переносят их из клетки в клетку. Исследования, проведенные с ДНК, прекрасно подтвердили справедливость этой гипотезы. Оказалось, что в наших клетках имеются особые гены, которые кодируют необходимые для нормальной жизнедеятельности клетки белки. Но в случае мутации эти гены переходят в онкогенное состояние, в результате чего синтезируемые по их «командам» белки начинают трансформировать клетки, становящиеся злокачественными. Так в отдельных случаях возникает рак.

В других случаях это может происходить по-иному. Забегая вперед, скажем, что в 1985 г. с помощью новейших методов биотехнологии были открыты так называемые гены-протекторы, которые защищают наши клетки от действия онкогенов. Сегодня один из таких генов уже выделен, идет интенсивная работа по расшифровке кодируемого им белка и выяснению его функции. При утере гена протектора клетка и весь организм остаются незащищенными от действия онкогенов и раковых белков. Возникает опухоль.

Выделение генов и создание способов их введения в клетки открыло перед биологами путь к началу современной биотехнологии, то есть технологии прямого манипулирования генами и их белковыми продуктами в промышленном масштабе. Благо, что промышленность, производящая биотехнологический продукт уже работала. Что же это за промышленность, которая была создана загодя?

«Для разгрома фашизма и освобождения Франции он сделал больше целых дивизий»

Так писали в сентябре 1945-го парижские газеты по случаю приезда во французскую столицу Александра Флеминга, приветствуя его горячее многих боевых генералов. Один из английских высокопоставленных военных прямо заявил: «Пенициллин спас жизнь 95 процентов всех раненых, считавшихся еще несколько лет назад безнадежными». Сам же Флеминг, выступая во Французской академии с речью, отметил, что у него были многочисленные предшественники.

Да, это действительно так. Само название антибиотиков — а пенициллин был первым в этой серии чудодейственных лекарств — происходит от термина «антибиозиз», который в 1889 г. предложил французский врач П. Вниллемэн для обозначения взаимного подавления организмов. В 1877 г. Л. Пастер писал о подавлении некоторыми грибками роста столбнячной бациллы. За четыре года до Вниллемэна В. Бабес говорил о том, что микроорганизмы могут выделять особые вещества, которые подавляют другие.

В 1896. г. из грибков был выделен первый антибиотик, который его первооткрыватель Б. Гозио назвал «микофеноловая» кислота («микос» по-гречески — гриб, фенол — это карболка, известное дезинфицирующее вещество, тем самым показывающее

химическую природу выделенного антибиотика). В том же году никому неизвестный студент Лионской военно-медицинской академии Э. Дюшен описал в своей дипломной работе «жизненную конкуренцию» микроорганизмов и плесеней. Особенно зеленых, хорошо знакомых французам по их великолепным сырам рокфор и камамбер. Читатель уже наверное догадался, что речь идет о грибке «пенициллюм».

Дюшен в работе над своим дипломом пошел дальше всех. После серии опытов он решился ввести небольшое количество бульона, на котором рос великолепный изумрудный «пенициллюм», морским свинкам, зараженным брюшным тифом. Результат был поразительным: свинки остались живы и были здоровыми. Идея, как всегда витала в воздухе. В 1913 г. К. Алсберг выделил пенициллиновую кислоту! Врачи пытались до первой мировой войны лечить больных смесью антибиотиков, получаемых из микроорганизмов группы «псевдомонас». Русские врачи в 80-е годы прошлого века лечили нагноившиеся раны прикладыванием зеленой плесени. Но все это считалось «лабораторным курьезом»: кто же из уважающих себя специалистов будет лечить людей плесенью!

Надо сказать, что и Флеминг не очень-то обратил внимание на свое открытие, сделанное в 1928 г. Даже в 1940 г. он говорил, что «пенициллином не стоит заниматься». Но к тому времени это уже не зависело от его воли. Вторая мировая война обернулась катастрофой миллионов раненых и покалеченных, которых невозможно было спасти обычными лекарствами и даже новомодными сульфаниламидами.

Первый сульфаниламид — пронтозил — был открыт немецким врачом Г. Домагком, увлекавшимся к тому же и фармакологией. Пронтозил творил буквально чудеса, спасая людей от неминуемой смерти. Суть его действия заключалась в том, что микроорганизмы «обманывались», принимая молекулу пронтозила за серосодержащую аминокислоту. Бактериальные ферменты включали молекулу лекарственного средства в белковую цепь, которая, таким образом, оказывалась дефектной, и клетка гибла. Пронтозил спас жизнь одного из племянников американского президента Ф. Д. Рузвельта, который был так поражен этим, что послал в Стокгольм предложение наградить Г. Домагка Нобелевской премией по медицине. Кроме этого, были и другие многочисленные письма в пользу кандидатуры немца, в результате чего ему была присуждена эта самая почетная научная награда.

Но получить ее в 1939 г. он не смог, потому что после нашумевшего «дела Осецкого» Гитлер специальным указом от 27

января 1937 г. запретил гражданам «своей» Германии получать Нобелевские премии. Домагка арестовало гестапо, в доме его произвели обыск, в ходе которого были изъяты все газетные вырезки о награждении, присланные ему из-за границы; с ним беседовал «папаша Мюллер», после чего его заставили написать письмо «отказа», высказав на словах, что «фюрер очень недоволен». Вместе с Домагком премию запретили получать и А. Бутенандту — самому молодому химику, когда-либо удостоенному этой награды. Бутенавдт первым начал синтезировать гормоны, также необходимые для лечения людей. Только после окончания войны Домагк и Бутенавдт смогли поехать в Стокгольм и получить причитающиеся им дипломы и медали.

Как-то, простуженный, он нечаянно чихнул на чашку с бактериальным «газоном», то есть сплошным слоем выросших микроорганизмов. Капельки слизи из хлюпающего носа попали на чашку, а на следующий день он обратил внимание на разной величины пятна «лизиса», то есть «разрушения газона». Поскольку в то время очень много говорили о разных недавно открытых «энзимах», то он назвал неизвестное лизирующее вещество лизоцимом. Удивительно, что лизоцим в действительности, как потом, много позже, выяснилось, является лизирующим ферментом, растворяющим бактериальные стенки и делающим в них самые настоящие «дырки».

Надо сказать, что Флеминг стал врачом довольно случайно. Будучи младшим сыном в большой шотландской семье, занимавшейся фермерством в бедном графстве Айршир, он был вынужден уехать на поиски счастья в далекий и манящий Лондон. Жил в комнате брата, посещал лекций в Политехническом колледже на знаменитой Риджент-стрит с ее полукружием у Пикадилли-серкус и работал младшим клерком в компании «Американ лайн», продававшей билеты на трансатлантические лайнеры, бороздящие волны океана, разделяющего Старый и Новый Свет. Рассчитывать как младшему сыну ему было не на что, но-вдруг, буквально как дар с неба он получил небольшое наследство в 250 фунтов, которое решил истратить на медицинское образование. Он выбирает медицинский колледж госпиталя Св. Марии, потому что когда-то играл против его команды в ватерполо. Поначалу он хотел стать хирургом, так как имел крепкую руку, проверенную в стрелковых соревнованиях, в которых он выступал теперь на стороне госпиталя. Однако его. товарищ по команде уговорил сэра Э. Райта взять Флеминга к себе ассистентом.

Райт был известным исследователем, уверенным в

возможности решения всех медицинских проблем. Он придумал английскую вакцину против тифа и был уверен, что с помощью вакцинаций можно справиться со всеми болезнями.

Флеминг более твердо стоял на земле, не уходя От конкретные результатов эксперимента. Тем не менее с радостью согласился стать ассистентом в новом отделе «инокуляций» — так англичане называли вакцинации. Отдел существовал на «хозрасчете», получая средства на свое существование за счет продажи вакцин. В 1921 г. он открывает лизоцим. Это открытие он считал всегда своей самой главной и важной работой. Лизоцим резко поднял его акции и дал некоторую творческую свободу.

В 1928 г. Флеминга попросили написать, статью об изменчивости стафилококков, вызывающих нагноение, с которым в то время никто не знал как бороться. Так получилось, что в одну из чашек со стафилококковым газоном попали по неосторожности споры пенициллюма. По счастливой случайности окно лаборатории было приоткрыто, два дня был туман, что привело к резкому увеличению влажности, в результате чего питательная среда в приоткрытой чашке не засохла.

Вернувшись после уик-энда в лабораторию, Флеминг увидел гибель болезнетворных бактерий вокруг разросшегося пенициллюма. Сочетание случайностей было уникальным: холодная влажная погода позволила грибку разрастись и наработать вещества, которые убивали стафилококк. Уик-энд дал для этого время, поскольку в обычный день чашку бы просто вымыли, и ничего бы не произошло. Ну и сам Флеминг обратил на странное поведение грибка внимание, а не выбросил чашку как «рабочий брак», отругав за это лаборантку.

Началась совершенно новая работа по выяснению «неожиданного загрязнения», как писал потом сам Флеминг. Фильтрат культуры имел «селективную активность», то есть приостанавливал рост микроорганизмов. Флеминг. даже решил лечить этим фильтром загноившиеся раны, но «успеха не было». Тем не менее в 1929 г. он опубликовал свою статью, в которой, описал культуры пенициллюма.

И практически забыл об этом. В 1936 г. его коллега по Св. Марии показал губительное действие пронтозила на стрептококк — еще один гноеродный микроорганизм. И Флеминг с энтузиазмом принялся за исследование нового лекарства. Пенициллином он не интересовался и, как уже упоминалось, говорил, что «им не следует заниматься». Его, слава богу, не послушался Э. Чейн.

Э. Чейн родился в Германии в семье русского химика,

который основал в Берлине небольшое химическое производство, обанкротившееся со смертью отца. Тем не менее Чейн смог закончить университет и активно занимался музыкой, мечтая стать известным исполнителем.

Второй его страстью была наука, в частности химия и физиология. В знаменитом берлинском госпитале Шарите («Милосердие») он увлекался химической патологией. Если бы не фашизм, он возможно, так и продолжал бы разрываться между двумя своими увлечениями. Но в апреле 1933 г. из-за нарастания антисемитизма он бежал в Англию. Жизнь в изгнании была не из легких, но в конечном итоге он попадает к Ф. Г. Гопкинсу в Кембридж. Гопкинс только что в 1929 г. получил Нобелевскую премию по медицине за свои исследования в области биохимии и физиологии. Здесь у Чейна дела пошли; он говорил о своем шефе как об одном «из самых умных и добрейших человеческих существ». В лаборатории Гопкинса Чейн показал, что змеиный яд — это белковый фермент, который нарушает дыхание и работу нервных клеток.

В 1935 г. Говард Флори из Оксфорда, которому требовался молодой биохимик, предложил место Чейну с тем, чтобы он начал заниматься лизоцимом. Именно Чейн доказал} что это белковый фермент, разрушающий целлюлозу в стенке бактерий. После успешного окончания работы Чейн предложил Флори «посмотреть», что. представляет собой второе открытие Флеминга. Чейн потом говорил, что первым прочитал работу Флеминга от 29-го года.

Флори, правда, утверждал, что он узнал о пенициллине от известного биохимика Райстрика, которому так и не удалось выделить стабильное вещество из культуры грибка. «Райстрик, должно быть, не такой уж и хороший химик», огрызнулся Чейн, энтузиазм которого сдвинул дело с мертвой точки. Чейна привлекала биохимическая сложность. Флори же — действие пенициллина на болезнетворный стафилококк.

Чейн начал в 1938 г., а поначалу «результаты не были обнадеживающими». Потом удалось кардинально усовершенствовать экспериментальную установку, в результате чего Чейн получил достаточное количество ценного экстракта. Он попросил Флори проверить новый продукт на токсичность. Нетерпение было настолько велико, что не дождавшись результатов, он сам ввел вещество мыши. Поскольку та осталась жива и здорова, Чейн воскликнул: «Это решающий день в истории пенициллина». На самом деле отсутствие токсичности уже было доказано Флемингом. Флори взял все в свои руки.

Именно он 25 мая 1940 г. провел первые испытания

пенициллина на животных. Эти опыты показали великолепные, результаты и огромный потенциал пенициллина в борьбе с инфекциями. Чейн очистил пенициллин и установил его молекулярную структуру. Он же стал требовать подачи заявки на патент, зная от отца их огромную важность в промышленном производстве. Но Флори категорически отказался это сделать, считая патентование в области биомедицинских исследований неэтичным. Ошибочность своей точки зрения ему пришлось осознать в скором будущем.

В 1941 г. Флори отправляется с пузырьком наработанного в лаборатории пенициллина в США в поисках коммерческой помощи, оставив Чейна в бомбардируемой Англии. В 1944 г. пошли слухи о том, что Нобелевскую премию дадут только Флемингу и Флори, но потом все, слава 6017, утряслось. В 1945 г. их наградили всех троих.

Первое испытание пенициллина прошло в 1941 г. в Лос-Анджелесе, где им уже почти вылечили раненного в перестрелке полицейского. Почти — потому что он, к сожалению, погиб, когда кончился пенициллин.

Американская пресса превозносила до небес успех своих союзников. После этого Флори поехал в СССР, где профессор З. В. Ермольева создала собственный пенициллин, оказавшийся даже лучше английского. Флори был вынужден это признать. Нобелевскую премию Ермольевой не дали, но тем не менее этот успех помог в марте 1944 г. спасти из тюрьмы Л. А. Зильбера, что для неё было дороже всех наград, вместе взятых. Именно Зильбер создал первую советскую стройную вирусную теорию рака — во многом в тюрьме, нелегально передав написанные на папиросной бумаге материалы Ермольевой при свидании в изоляторе.

Американцы не были столь щепетильными в вопросах этики. Англичане после вступления США в войну на стороне союзников передали всю информацию, касающуюся пенициллина, безвозмездно, стремясь только к тому, чтобы его быстрее и в возможно больших количествах начали производить за океаном. Истекающая кровью Англия не могла себе этого позволить — разворачивать целую совершенно новую дорогостоящую и сложную промышленность. Многие фармацевтические компании, в том числе «Мерк», бросились патентовать все, что только было возможно. Последняя, правда, считала себя вправе это сделать, поскольку с 1939 г. поддерживала в финансовом плане исследования и разработки С. Ваксмана, приведшие в конечном итоге к получению стрептомицина — мощного лекарства против туберкулеза, за что он в 1952 г. был удостоен Нобелевской премии. Как раз накануне известия из Стокгольма в октябре

1952 г. пришлось оправдываться Дж. Коннору, главе Комиссии по научным исследованиям и развитию США. Он явно пытался нападать: «Только непонимание может привести людей к заявлению о том, что Америка „украла“ пенициллин у Британии, Это был счастливый пример англо-американского сотрудничества» (!) Нечто подобное произойдет, через четверть века, но уже в эру биотехнологии, которая во многом использовала, те же заводы и оборудование, что были созданы для производства пенициллина.

Проект «ГЮГО»

В конце лета 1978 г. среди английских ученых начали циркулировать упорные слухи о том. что в секретнейшую британскую лабораторию проникли иностранные агенты. Потом, конечно же, все выяснилось. На самом деле по согласованию с хозяевами, военным министерством Великобритании, в знаменитую (печально) лабораторию на острове Гинар, что лежит в море неподалеку от шотландского города Глазго, прибыли по просьбе Пентагона четверо американских ученых из Гарварда под руководством У. Гилберта. Лаборатория на Гинаре с 1944 г. занималась исследованиями в области бактериологии, в частности таких страшных инфекций как сибирская язва.

Американские ученые выбрали столь неподходящее вроде бы для мирных занятий место из-за моратория Берга, запрещавшего работать с рекомбинантными ДНК в неприспособленных лабораториях. После успеха Коэна и Бойера к 1976 г. стало ясно, что близка и реальная перспектива выделения гена человеческого инсулина. Инсулин представляет собой один из важнейших гормонов человека, участвующий в сахарном обмене. Под действием инсулина сахар, поступивших с пищей и затем в кровь, «проводится» через мембрану (оболочку) в клетку. При недостатке инсулина или его отсутствии сахар остается в крови, отравляет мозг, выводится через почки. В общем, возникает страшное гормональное заболевание под названием «диабет», что в переводе означает «проходить насквозь» (имеется в виду

прохождение сахара, не попадающего в клетки). За открытие роли-инсулина канадскому исследователю Ф. Бантингу в 1923 г. присудили Нобелевскую премию. Потом за инсулин была присуждена еще одна Нобелевская.

В настоящее время диабетиков лечат введением им свиного или бычьего инсулина, добываемого на бойнях из поджелудочной железы забитых животных. Инсулин обоих животных слегка отличается по аминокислотной последовательности от человеческого. За расшифровку этой последовательности англичанин Ф. Сэнджер из Кембриджа получил премию в 1958 г. Это была его первая премия по химии.

В 1973 г. Гилберт создал метод «чтения» нуклеотидных последовательностей, или генов. К 1976 г. к решению проблемы выделения инсулинового гена человека одновременно подошли сразу три группы — Гилберта в Гарварде, исследователи в Калифорнийском университете и в недавно основанной в южном пригороде Сан-Франциско биотехнологической компании «Джинентек», название которой переводится как «ген-технология». Это был проект, осуществление которого сулило большие деньги, получаемые с генетического продукта человека!

Работы велись в лихорадочной спешке и атмосфере строжайшей секретности, поскольку все опасались промышленного шпионажа конкурентов. И мораторий Берга привел к тому, что группа Гилберта решила отправиться для выделения гена инсулина человека в английскую бактериологическую лабораторию, предназначенную для исследований в области повышенной биологической опасности. В «Джинен-теке» всеми работами заправлял Г. Бойер.

Работать группе Гилберта приходилось в респираторах, принимая меры повышенной предосторожности, ловя на себе косые взгляды англичан, которые никак не могли понять, что такое делают «безрассудные» американцы. Все шло хорошо, и успех казался близким, как вдруг выяснилось, что человеческая ДНК загрязнена крысиной! Все пошло насмарку и пришлось возвращаться за океан несолоно хлебавши.

«Джинентек» в 1978 г. объявил о своем успехе. Газеты тогда пестрели заголовками типа «золотая плазмида» и тому подобными. Сотрудник «Джинентека» А. Улрих работал в такой же лаборатории, что Гилберт, но во Франции. Ему удалось клонировать ген инсулина, но комитет по рекомбинантным ДНК Национального института здравоохранения США не разрешил Бойеру пользоваться era плазмидрй, в результате чего пришлось клоны разрушить. Но спустя месяц. разрешение на использование плазмид пришло — оказалось, что страхи по поводу

рекомбинантных ДНК надуманы и сильно преувеличены. Улриху пришлось начинать все заново. Хорошо, что опыт был уже отработан, поэтому восстановление клонов прошло быстро.

Гилберт же переключился на другой ген — ген интерферона. Это белок, который вырабатывается иммунными клетками, мешающий размножению вирусов в организме. Интерферон сулит большой прогресс в области лечения инфекционных заболеваний, рака, возможно СПИДа. Успешное решение задачи по выделению гена интерферона и наработки его в клетках кишечной палочки принесло в 1980 г. заслуженную награду У. Гилберту. Вместе с П. Бергом и Ф. Сэнджером он получил Нобелевскую премию по химии. Ф. Сэнджер получил вторую Нобелевскую награду за создание собственного метода считывания генетической информации и расшифровки ДНКовых последовательностей.

Когда 14 октября 1980 г. сообщение о награждении троих ученых пришло на Уолл-стрит, цена акций «Джинентек» подскочила с 32 до 88 долларов! Так биржа среагировала на выдачу «свидетельства» о рождении биотехнологии. Компания «Джинентек» в рекламных целях предоставила биотехнологическии человеческий инсулин для лечения С. Атертона из городка Дерби в штате Канзас. Он получил диабет от своего отца по наследству — тот тоже тридцать лет страдал от отсутствия в его организме жизненно важного гормона. САтертон заявил корреспондентам: «Я очень рад прогрессу в науке».

В это же время американцы уже сумели прибрать к рукам еще одно английское открытие. Журнал «Нейчер» сообщил о нем в своем номере в 1975 г. Оно было написано скромным аспирантом из ФРГ Г. Келлером, который работал у Ц. Мильштейна в кембриджской Лаборатории молекулярной биологии. В своей статье он вместе с шефом сообщал о новом способе получения иммунных белковых антител «повышенной специфичности». Сегодня весь мир знает эти антитела как «моноклональные».

Молекулу антитела схематически можно представить в виде меленькой вилочки или пинцетика. Обычно иммунная система вырабатывает разные виды антител, потому что в иммунном ответе участвует много клеток. После войны австралиец Макферлейн Барнет, который писал в 1943 г., что в лаборатории Эйвери выделен ген, задался вопросом: а сколько клеток необходимо для выработки ответа в виде антител при наличии одного-единственного антигена (напомним, что антигеном называется вещество, или молекула, или ее часть, в ответ на которые вырабатываются специфические антитела).

Ответ поначалу казался несколько обескураживающим: в организме существуют клетки, которые уже как бы «настроены»

на любой мыслимый антиген (даже которого не было в природе, как это имеет место при синтезе человеком новых веществ). При попадании антигена в организм, он встречается с антителосинтезирующей клеткой, которая начинает размножаться и дает клон. Таким образом, антиген служит как бы «селекционером» клонов. Теория получила название клонально-селекционной, и за ее создание Барнет, был удостоен Нобелевской премии в 1960 г.

Дальнейшее развитие клонально-селекционная теория получила в работах датского иммунолога Н. Ерне. Проверкой одной из гипотез Ерне как раз и поручил заняться Г. Келлеру и С. Мильштейну, в результате чего удалось слить антителосинтезирующую клетку с опухолевой. Поскольку соединение чего-то разного называется гибридом, а к названию всех опухолей прибавляют окончание «-ома», то такие «сложные» клетки стали называть гибридомами.

Гибридомы уникальны в двух отношениях: они бессмертны как и все опухолевые клетки, но в то же время они производят антитела только одного «клона». И поскольку «один» по гречески «монос», то новые высокой специфичности антитела стали называть «моноклональными антителами» (МАТ).

Ничто сегодня не может сравниться по чувствительности с МАТ. МАТ распознают не только отдельные молекулы, например, белков, но даже замены отдельных аминокислот в белках. Именно с помощью МАТ удалось доказать, что в раковом белке происходит моноаминокислотная замена, приводящая к таким катастрофическим для клетки и организма последствиям.

Поначалу, к сожалению, англичане, вернее их чиновники от науки, не поняли, какой подарок им преподнесла судьба в виде открытия Келлера и Мильштейна. Движимые исследовательским интересом и отчаявшись что-либо добиться от чинуш, ученые передали гибридомы американцам. И только тогда, когда Келлеру, Мильштейну и Ерне в 1984 г. присудили Нобелевскую премию по медицине, в высших эшелонах власти на Уайтхолле появились некоторые признаки движения. Вернее, признаки появились несколько раньше, но было уже поздно: американцы все к тому времени успели запатентовать и разрекламировать. Например, случай с 21-летней Ш. Гаспер, которой пересадили почку и которая успешно — с пересаженной почкой! — родила девочку. И все это благодаря работе МАТ против иммунных клеток, ответственных в нашем организме за отторжение пересаженных органов и тканей. МАТ их реакцию подавили. Пришлось и англичанам подавить свою гордость и согласиться на строительство в Шотландии американского завода по

производству моноклональных антител.

Сейчас уже не перечесть всех биотехнологических продуктов, которые появились на американском рынке. Это инсулин и интерферон, интерлейкины и опухоленекротизирующий фактор, с помощью которых пытаются лечить рак, активатор тканевого-плазминогена, хорошо помогающий при инфарктах. Достаточно сказать, что в настоящее время картировано более шестисот генов, то есть точно определено их положение в хромосомах. Это все впечатляющие успехи, рассказ о которых занял бы очень много места, тем более что каждый успех достигался в поисках, очень похожих на детективные истории.

Успешное выделение и «прочтение». генов, получение биотехнологическим способом кодируемых им белков, картирование генов привело в конечном итоге к рождению одного из грандиознейших проектов конца X в. «Геном человека»! Для этой цели была создана специальная Организация по расшифровке человеческого генома, английская аббревиатура названия которой пишется и звучит как имя знаменитого французского писателя — ГЮГО.

Планы по разработке проекта впервые появились в 1986 г., когда в калифорнийском городе Санта-Фе в марте прошла первая конференция, посвященная этому вопросу. Конференция проводилась под эгидой Министерства энергетики США. Его отдел по исследованиям окружающей среды желает иметь точную оценку влияния радиации на геном человека. Кроме того — так уж исторически сложилось, — вся генетическая информация хранится в больших компьютерах министерской лаборатории в Лос-Аламосе, где делали в свое время первую атомную бомбу, а сейчас ведутся работы по СОИ и созданию рентгеновского лазера. Без больших же компьютеров в чтении генома человека не обойтись, поскольку информация в этой области накапливается лавинообразно.

Достаточно сказать, что на конец 1989 г. «прочитано» более 30 миллионов нуклеотидов, или «букв» генетических текстов. Расшифрована также последовательность примерно полутысячи генов, кодирующих конкретные белки, некоторые из которых уже производятся биотехнологически и продаются в аптеках. 30 миллионов, конечно, очень мало по сравнению с тремя миллиардами букв, содержащихся в нашем полном «тексте». Вообразить себе подобное число просто невозможно, поэтому необходим какой-то простой и понятный пример.

На странице тома Большой Советской Энциклопедии умещается 10 тыс. знаков. Каждый том объемом в семьсот страниц несет, таким образом, около 10 миллионов знаков.

Следовательно, три миллиарда — это триста энциклопедических томов! Трудно вообразить себе трехсоттомную энциклопедию?

ДНК содержатся в 46 хромосомах человека. Молекулу ДНК необходимо «распутать», вытянуть в прямую линию, длина которой достигнет полутора-двух метров, и «прочитать». Каждый год ученые прочитывают около миллиона букв. Это, конечно же, очень мало. Если мы и дальше будем двигаться с такой же скоростью, то осуществление проекта может занять не менее тысячи лет! Вот почему Министерство энергетики США предложило свою помощь в виде ресурсов и мощных компьютеров

Предполагаемая стоимость проекта оценивалась в миллиард долларов, необходимых для оплаты материальных затрат, человеческого труда и машинного времени. На начальном этапе осуществления проекта необходимо было разработать качественно новые и более быстрые методы «чтения» последовательностей ДНК и создание компьютеров-автоматов для этой работы. К тому времени было объявлено о создании первого «секвенатора», который в автоматическом режиме прочитывает десять тысяч «букв» в день (последовательность букв ДНК называется по-английски «секвенция», отсюда и название секвенатора).

Кроме того, необходимо было разработать методы быстрого нахождения прочитанных последовательностей и сравнения их с уже известными. Задача не из легких, ее можно сравнить с быстрым нахождением поэтической строчки, пришедшей вам на память, в большой книге стихов, когда вы не знаете из какого она стихотворения и на какой странице оно напечатано. Но это хорошо, если вы знаете у какого поэта искать строку: «Я помню чудное мгновенье». Ну а как найти, например, кому принадлежит такая строка: «Вначале было только слово, потом в него вселился бес».

Вот тут-то и нужен компьютер, который быстро пропустит в своей памяти все написанное поэтами всех времен и народов и в конечном итоге выдаст вам ответ: «Это строчка из безымянного стихотворения московской поэтессы Н. Кондаковой», опубликованного в сборнике ее стихов, который вышел в свет в Москве в 198. г. в издательстве таком-то.

Министерство энергетики выделило первые одиннадцать миллионов долларов на осуществление проекта. Один из первых руководителей проекта, Де Лири заметил по этому поводу, что «это решение придало проекту мощный стимул, импульс, после чего проект начнет двигаться сам собой».

Однако с желанием Министерства возглавить проект не согласились многие его конкуренты, в частности Национальный

институт здравоохранения (НИЗ). Бывший в то время директором НИЗ Дж. Уингаарден заявил в связи с этим: «Министерство слишком много на себя берет. Компьютеры и деньги еще далеко не все, что необходимо для осуществления такого гигантского научного проекта, каковым является проект „Геном человека“. Вряд ли ему удастся подчинить себе ученых как внутри страны, так и за ее пределами, например Лабораторию молекулярной биологии в Кембридже. Мы в НИЗ выделили на проект триста миллионов долларов, часть которых уже идет на секвенирование и картирование генов человека».

Сказали свое слово и противники проекта вообще, которые считают, что чтение генома можно сравнить с чтением той же энциклопедии. Прочитавший ее еще не является образованным человеком, способным генерировать новое. Это скорее занятие для идиотов. Умный человек обращается к энциклопедиям и словарям только в случае необходимости срочно ознакомиться с очередным современным заблуждением по данному вопросу. То же и с человеческими генами. Так уж они у нас устроены, что большая часть гена не несет никакой значимой для синтеза белка информации. Так зачем же тратить силы и огромные деньги на подобное секвенирование?

Среди залпов конкурентной борьбы и неудовлетворенных научных амбиций свое веское слово сказал и У. Гилберт, который объявил о создании собственной частной фирмы «Джином корпорейшн» («Корпорация геном»), целью которой будет разработка хромосомной карты человека, которую у него сможет купить каждый. Причем не так уж и дорого, поскольку он считает, что проект можно осуществить не за три миллиарда долларов, а всего за сто миллионов <три миллиарда — это последняя оценка стоимости проекта). А Дж. Уотсон, отвечая противникам проекта, сказал: «Знание всегда приносит пользу; если бы не ДНК, раскрытие тайны вируса СПИДа растянулось бы на многие десятилетия. Вместо этого вся работа была завершена всего за два года!»

В конце сентября 1988 г. было объявлено, что во главе ГЮГО НИЗ поставила Дж. Уотсона. Журнал «Тайм», поместивший по этому поводу большое сообщение, назвал Уотсона «звездой новой драмы в биологии — драмы „охоты“ за генами». 60-летний Уотсон сказал корреспонденту журнала:

«Это захватывающая перспектива. Тридцать лет назад мы не могли и мечтать о знании структуры генома мельчайшего вируса. Сегодня мы расшифровали весь геном вируса СПИДа длиной около десяти тысяч нуклеотидов, практически прочли геном кишечной палочки в 4,5 миллиона букв, а теперь отважились

подняться на ступеньку генома человека размером 3,5 миллиарда. Точное знание детальнейшей структуры генома человека — это восхитительно!»

Дж. Балтимор, выступающий ранее с критикой проекта, теперь тоже стал на его сторону: «Назначение Уотсона сняло последние страхи. Я убежден, что Уотсон с его огромным политическим опытом в области науки и в качестве ведущей силы ГЮГО сумеет выдержать тот необходимый баланс между наукой и технологией, который так нужен для успешного осуществления проекта».

Уотсон с самого начала выступал за международное сотрудничество в этой области. Летом 1989 г. к проекту подключилась Академия наук СССР, которая выделила на эти цели 40 миллионов рублей. Подумывают о подключении к проекту в Японии, например А. Вада из Токийского университета. Его мечтой было создание автомата, который бы читал по миллиону букв каждый день! Для создания подобного автомата он подключил такие всемирно известные фирмы, как «Сейко», «Фуджи», «Мицуи» и «Хитачи». К сожалению, подобный автомат пока так и остался мечтой. Это во многом охладило былой энтузиазм. Так, член Совета по науке и технике при японском премьер-министре М. Окамото сказал, что «это очень важно, но мы в Японии пока еще не решили, для чего это все нужно». С ним согласился К. Мацубара, директор Института молекулярной биологии Осакского университета: «Да, ГЮГО вызывает аллергию среди японских биологов, которые выступают против больших проектов, считая, что молодежь станет придатками компьютеризованных секвенаторов. Но я со своей стороны глубоко уверен, что ГЮГО познакомит наших специалистов с новой биологией, биологией XXI века. Вот почему нам так необходимо включиться в осуществление проекта!».

О начале работы по программе ГЮГО объявил осенью 1989 г. директор Лаборатории молекулярной, биологии в Кембридже С. Бреннер, который хочет объединить усилия всех биологов Западной Европы. Не с пустыми руками включились в проект и советские молекулярные биологи. Академик АН СССР А. Мирзабеков, директор Института молекулярной биологии, опубликовал со своими сотрудниками в конце 1988 г. в журнале «Доклады Академии наук» статью, в которой описывается новый метод чтения последовательностей ДНК, способный существенно ускорить этот трудоемкий процесс.

Вот и закончили мы свой рассказ о биотехнологии и ее достижениях. Пусть он напомнит вам о могуществе современной биологии.

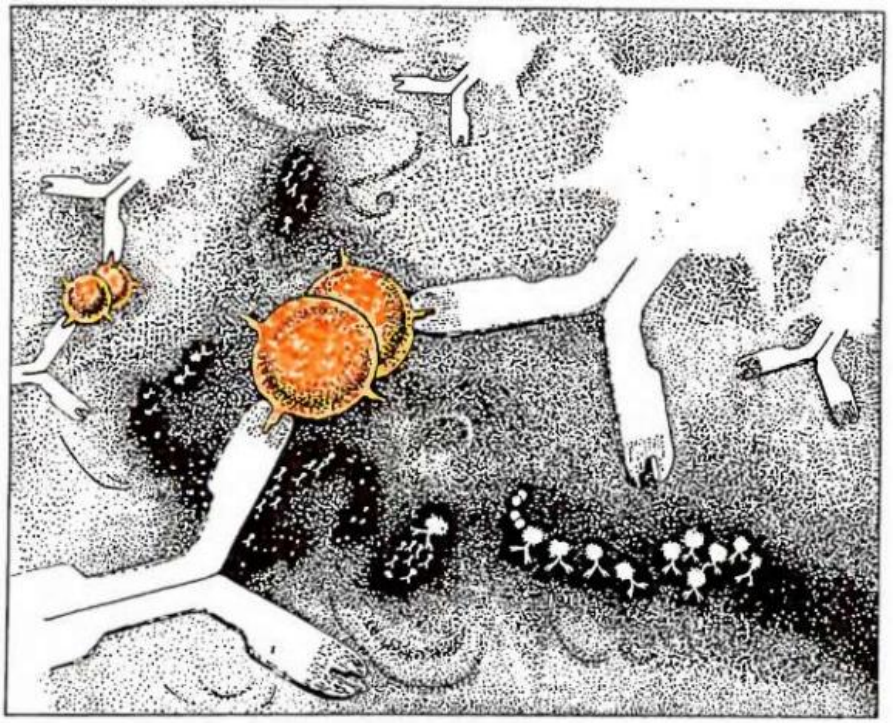

Рис. 5. Моноклональные антитела, связавшие молекулы антигена.

notes

Примечания

1

В данном случае „геном“ (от греч. „аллелос“ — часть гена)